

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. April 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/033129 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07K 5/12**, 5/08,
A61K 38/06, A61P 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/010605

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. September 2004 (22.09.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 45 724.0 1. Oktober 2003 (01.10.2003) DE
103 58 822.1 16. Dezember 2003 (16.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LAMPE, Thomas**
[DE/DE]; Karolingerstr. 93, 40223 Düsseldorf (DE).
ADELT, Isabelle [FR/DE]; Am Botanischen Garten 5,
40225 Düsseldorf (DE). **BEYER, Dieter** [DE/DE]; Ottostr.
27, 42289 Wuppertal (DE). **BRUNNER, Nina** [DE/DE];
Steinhausenstr. 19, 45147 Essen (DE). **ENDERMANN,**
Rainer [DE/DE]; In den Birken 152A, 42113 Wuppertal
(DE). **EHLERT, Kerstin** [DE/DE]; Auf den Pöthen 51,
42553 Velbert (DE). **KROLL, Hein-Peter** [DE/DE];
Pahlkestr. 96, 42115 Wuppertal (DE). **VON NUSSBAUM,**
Franz [DE/DE]; Friedenstr. 75, 40219 Düsseldorf (DE).
RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Str. 21,
51065 Köln (DE). **RUDOLPH, Joachim** [DE/US]; 308
North River Street, Guilford, Connecticut 06437 (US).
SCHIFFER, Guido [DE/DE]; Neuer Triebel 91, 42111
Wuppertal (DE). **SCHUMACHER, Andreas** [DE/DE];

Am Neubrunnen 15, 79588 Efringen-Kirchen (DE).
CANCHO-GRANDE, Yolanda [ES/DE]; Linden Str.
28, 40723 Hilden (DE). **MICHELIS, Martin** [DE/DE];
Nibelungenstr. 65, 42653 Solingen (DE). **WEIGAND,**
Stefan [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ANTIBACTERIAL AMIDE MACROCYCLES

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE AMID-MAKROZYKLEN

(57) Abstract: The invention relates to antibacterial amide macrocycles and to methods for the production thereof. The invention also relates to the use thereof in the treatment and/or prophylaxis of diseases and to their use for producing drugs for use in the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially bacterial infections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Ver-
wendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

WO 2005/033129 A1

Antibakterielle Amid-Makrozyklen

Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B als antibakteriell wirksam beschrieben. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-526 beschrieben.

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

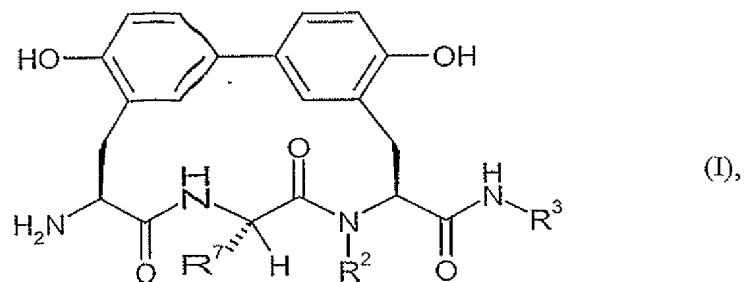
Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bestimmte Derivate dieser Naturstoffe, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Amidgruppe ausgetauscht wird, die eine basische Gruppe enthält, gegen Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme (RN4220Bi^R und T17) antibakteriell wirksam sind.

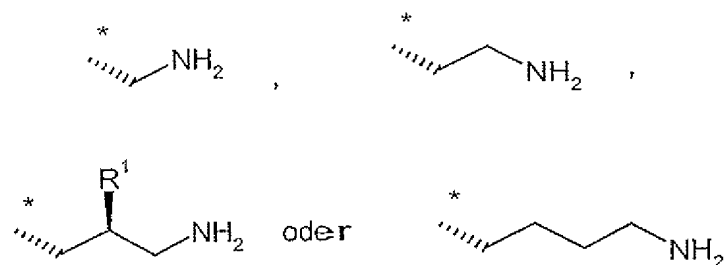
Weiterhin zeigen die Derivate gegen *S. aureus* Wildtyp-Stämme und Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme eine verbesserte Spontanresistenz-Frequenz.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



bei denen

R^7 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

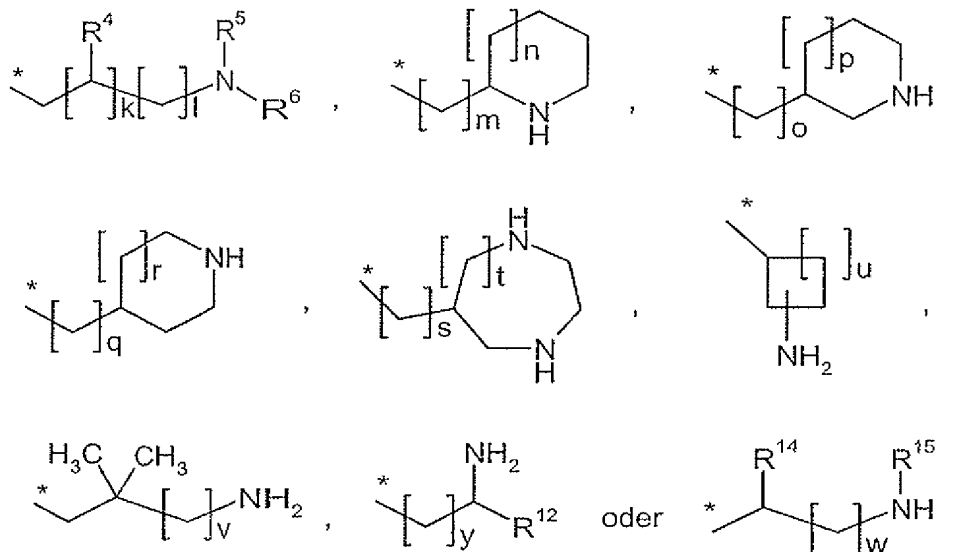
wobei

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

10 R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



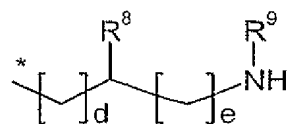
ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^4 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^5 und R^{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

10 * die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

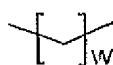
R^8 gleich Wasserstoff oder $*(CH_2)_f-NHR^{10}$ ist,

worin

R^{10} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

- f eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,
- R^9 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,
- d eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist
- und
- 5 e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,
- R^6 gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,
- oder
- R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,
- 10 R^{12} und R^{14} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_{Z1}-OH$ oder $-(CH_2)_{Z2}-NHR^{13}$ sind,
- worin
- * die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,
- $Z1$ und $Z2$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,
- 15 R^{13} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,
- k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,
- l, w und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,
- m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,
- n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,
- 20 u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,



w oder y unabhängig voneinander bei w oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe am mittleren Kohlenstoffatom der Dreierkette tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich durch bekannte Verfahren wie Chromatographie an chiraler Phase oder Kristallisation mit chiralen Aminen oder chiralen Säuren die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, v beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der

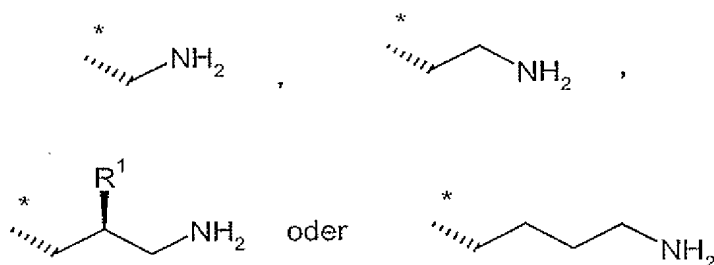
vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90% verstanden wird (> 90% ee).

In den Formeln der Gruppen, für die R^3 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Stickstoffatom, an das R^3 gebunden ist. R^3 ist also beispielsweise 2-Aminoethyl im Falle von $k=0$, $l=1$ und $R^5=H$, 3-Amino-2-hydroxypropyl im Falle von $k=1$, $R^4=OH$, $l=1$ und $R^5=H$, Piperidin-4-yl-methyl im Falle von $q=1$ und $r=1$ oder Piperidin-4-yl im Falle von $q=0$ und $r=1$.

In den Formeln der Gruppen, für die R^7 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Kohlenstoffatom, an das R^7 gebunden ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), bei denen

R^7 gleich eine Gruppe der Formel



15 ist,

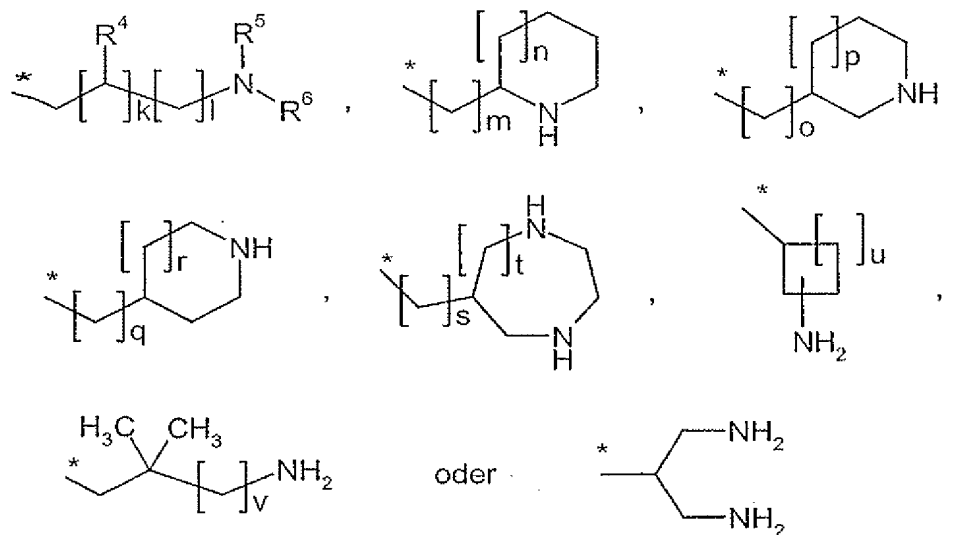
wobei

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

20 R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

R⁴ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

5 R⁵ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R⁶ gleich Wasserstoff ist,

oder

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring

10 k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

1 eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

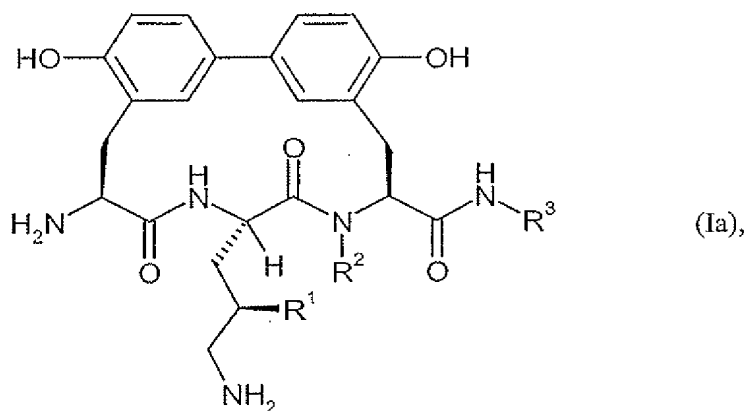
n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

15 * die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel

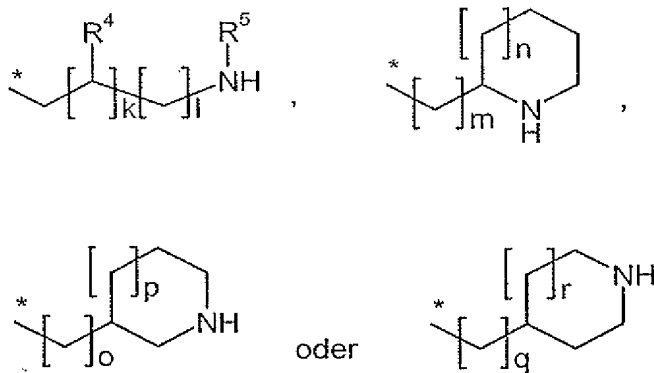


bei denen

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

5 R^2 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

10 R^4 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^5 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

l, m und r unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

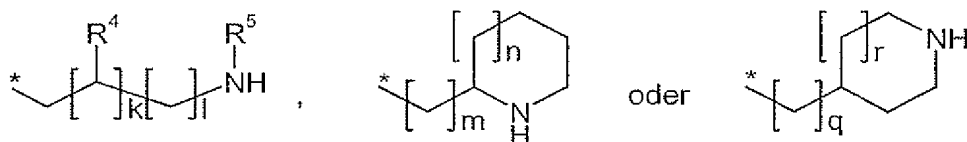
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (Ia), bei
5 denen

R¹ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R² gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R³ gleich eine Gruppe der Formel



10 ist,

wobei

R⁴ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R⁵ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

15 l, m und r unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

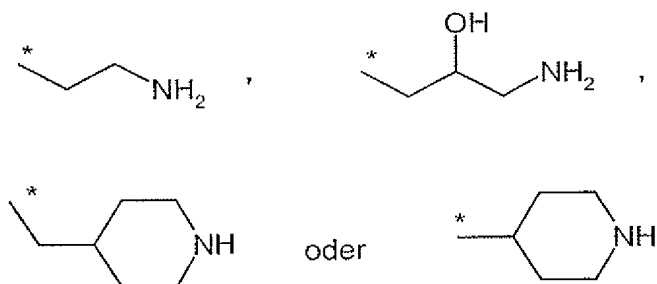
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (Ia), bei
20 denen

R¹ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^2 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

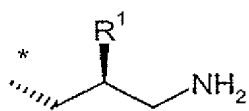
5 wobei

* gleich die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), bei denen

10 R^7 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

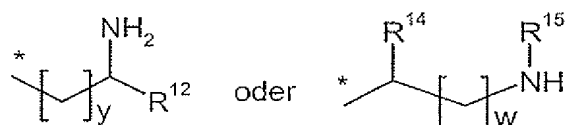
wobei

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

15 * die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel

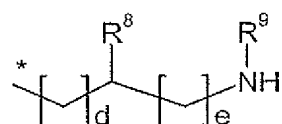


ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{15} Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10 R^8 gleich Wasserstoff oder $*(\text{CH}_2)_f\text{NHR}^{10}$ ist,

worin

R^{10} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

f eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

15 R^9 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

d eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

und

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{12} und R^{14} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel $*(\text{CH}_2)_{z1}\text{OH}$ oder
 20 $*(\text{CH}_2)_{z2}\text{NHR}^{13}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

Z1 und Z2 unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R¹³ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

5 w und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

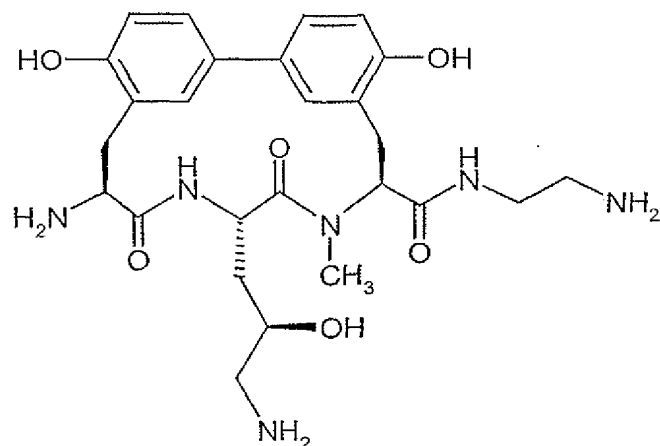
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen R³ gleich 2-Aminoeth-1-yl, 3-Aminoprop-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 5-Aminopent-1-yl, 2-(Methylamino)eth-1-yl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl, 3-Amino-2,2-dimethyl-prop-1-yl, 2-Amino-1-(aminomethyl)eth-1-yl, 3-Amino-1-(hydroxymethyl)prop-1-yl, 4-Amino-1-(hydroxymethyl)-but-1-yl, 4-Amino-1-(hydroxyethyl)but-1-yl, 2,3-Diaminoprop-1-yl, 2,4-Diaminobut-1-yl, 2,5-Diaminopent-1-yl, 2,6-Diaminohex-1-yl, 3-Amino-4-hydroxybut-1-yl, 4-Amino-5-hydroxypent-1-yl, 4-Amino-6-hydroxyhex-1-yl, 5-Amino-6-hydroxyhex-1-yl, 2-(Aminoethylamino)eth-1-yl, 3-(3-Aminoprop-1-ylamino)prop-1-yl, 3-(1,3-Diaminoprop-2-ylamino)prop-1-yl, (Diaminoethylamino)-eth-1-yl, 2-(Piperazin-1-yl)eth-1-yl, 3-(Piperazin-1-yl)-2-hydroxyprop-1-yl, (Pyrrolidin-2-yl)methyl, Piperidin-4-yl, (Piperidin-2-yl)methyl, (Piperidin-3-yl)methyl, (Piperidin-4-yl)methyl, 2-(Piperidin-2-yl)ethyl, (Azepan-2-yl)methyl, 2-Amino-cycloprop-1-yl, 2-Amino-cyclohex-1-yl, 3-Amino-cyclohex-1-yl oder (1,4-Diazepan-6-yl)methyl ist.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen R³ gleich 2-Aminoeth-1-yl, 3-(3-Aminoprop-1-ylamino)prop-1-yl, (Diaminoethylamino)eth-1-yl oder 2,5-Diaminopent-1-yl ist.

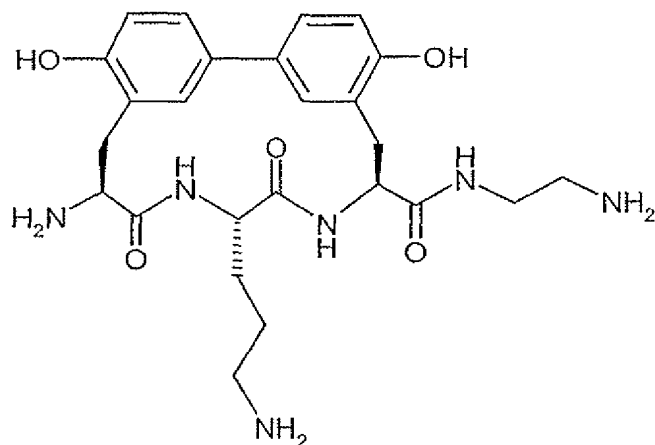
Ganz besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen R³ gleich 2-Aminoeth-1-yl ist.

Besonders bevorzugt ist die Verbindung (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosan-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



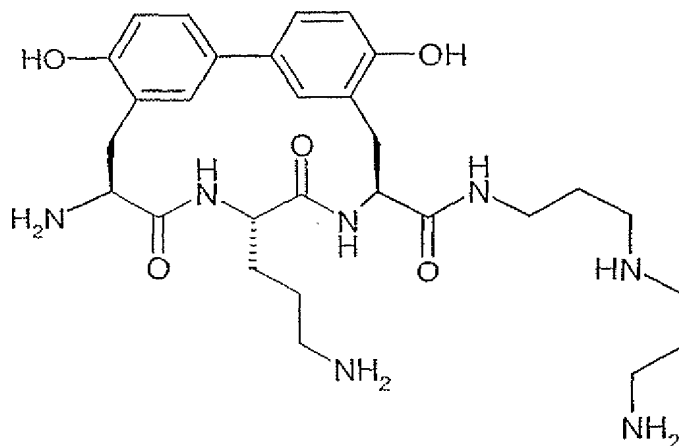
und ihr Trihydrochlorid sowie ihre anderen Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Das Trihydrochlorid ist in Beispiel 1 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



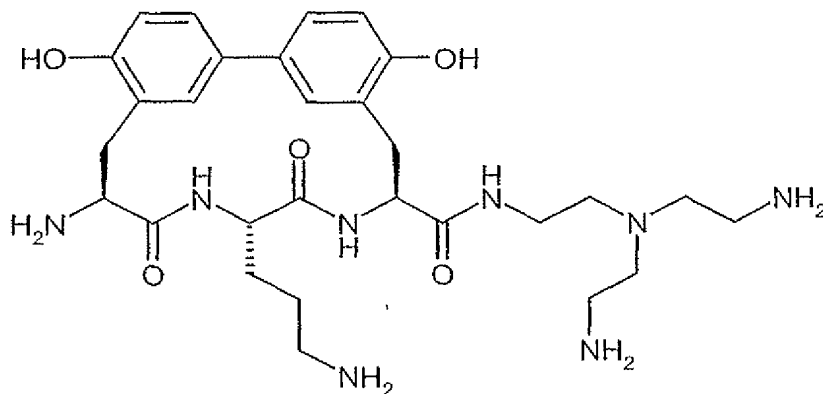
und ihr Trihydrochlorid sowie ihre anderen Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 14 und ihr Trihydrochlorid in Beispiel 6 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-{3-[(3-aminopropyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-
 10 henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



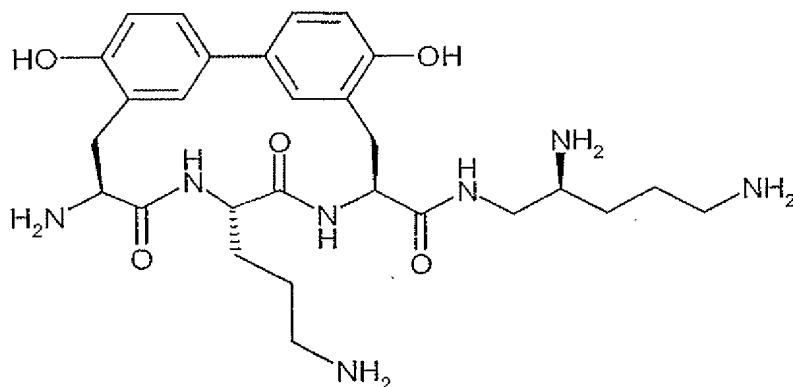
und ihr Tetrahydrochlorid sowie ihre anderen Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Das Tetrahydrochlorid ist in Beispiel 42 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-{2-
 5 [bis(2-aminoethyl)amino]ethyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-
 henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



und ihr Tetrahydrochlorid sowie ihre anderen Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Das Tetrahydrochlorid ist in Beispiel 43 beschrieben.

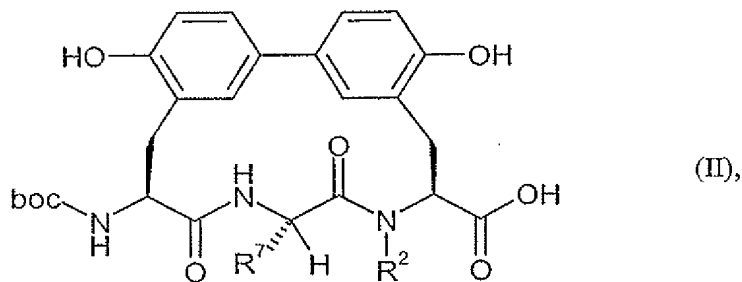
10 Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-
 [(2*S*)-2,5-diaminopentyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



und ihr Tetrahydrochlorid sowie ihre anderen Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Das Tetrahydrochlorid ist in Beispiel 45 beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei nach Verfahren

[A] Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydrierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel

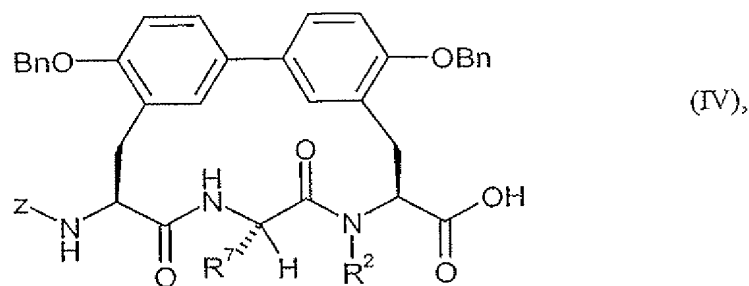


worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren De-
 5 hydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel



worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden.

Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule
 10 mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der
 Formel (I) oder ihrer Solvate nach Anspruch 1, bei dem Salze der Verbindungen oder Solvate der
 Salze der Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen
 15 überführt werden.

Die Hydroxygruppe an R^1 ist gegebenenfalls während der Umsetzung mit Verbindungen der
 Formel (III) mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe geschützt, die im zweiten Reaktionsschritt
 abgespalten wird.

Reaktive Funktionalitäten in den Resten R^3 und R^7 von Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV),
 20 (VI), (VII), (VIII), (IX) und (XI) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht, bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. boc oder Z). Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) können die Schutzgruppen durch Entschützungsreaktion abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen oder durch Hydrogenolyse.

Die Umsetzung der ersten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, oder Mischung aus diesen zusammen mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU in Gegenwart einer Base, insbesondere Diisopropylethylamin, oder mit HOBt und EDC durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Umsetzung mit einer Säure in der zweiten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

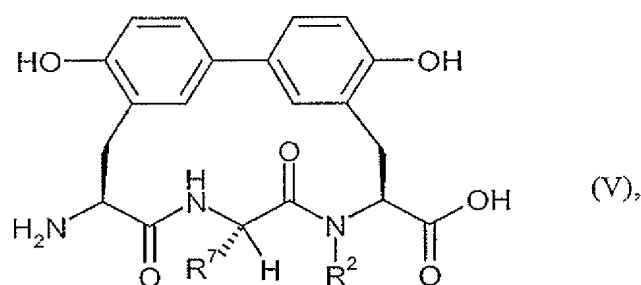
Als Säuren eignen sich hierbei Chlorwasserstoff in Dioxan, Bromwasserstoff in Essigsäure oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Die Hydrogenolyse in der zweiten Stufe des Verfahrens [B] erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel in Gegenwart von Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, in einem Gemisch mit Wasser und Eisessig, bevorzugt ist ein Gemisch aus Ethanol, Wasser und Eisessig.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Di-(*tert*-butyl)-dicarbonat in Gegenwart einer Base umgesetzt werden.

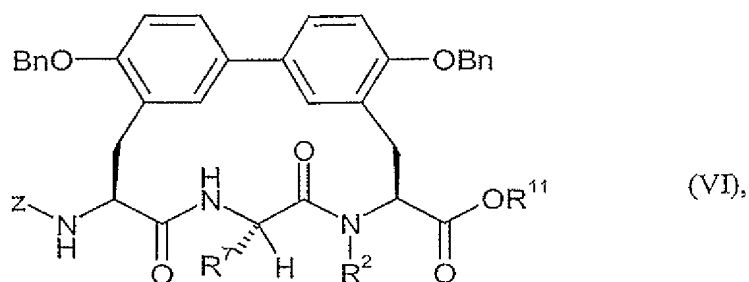
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, oder Wasser.

Vorzugsweise wird die Umsetzung mit Natriumhydroxid in Wasser oder Natriumcarbonat in Methanol durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^{11} gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse, wie für die zweite Stufe des Verfahrens [B]
 5 beschrieben, gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit einer Base zur Verseifung des
 Methyl- oder Ethylesters, umgesetzt werden.

Die Verseifung kann zum Beispiel erfolgen, wie bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel
 (VI) zu Verbindungen der Formel (IV) beschrieben.

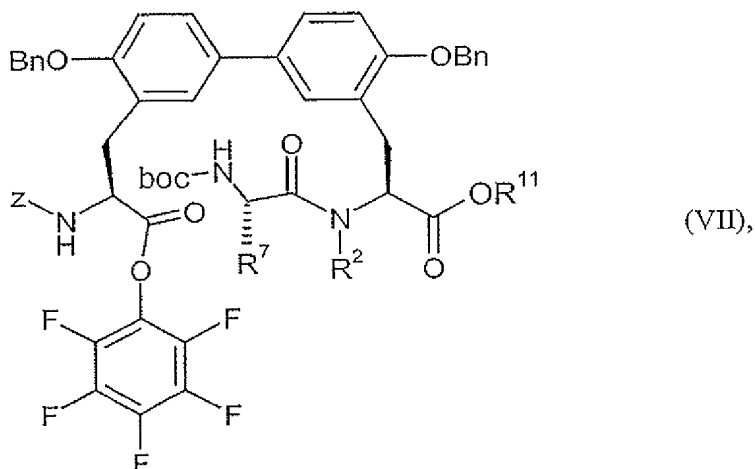
Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in
 10 Verbindungen der Formel (VI) der Benzyl-, Methyl- oder Ethylester verseift wird.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, in Gegenwart einer Base, be-
 vorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, be-
 vorzugt ist Lithiumhydroxid.

15 Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlor-
 methan, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Iso-
 propanol, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel oder
 Gemische der Lösungsmittel mit Wasser einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran
 oder ein Gemisch aus Methanol und Wasser.

20 Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Ver-
 bindungen der Formel



worin R^2 , R^7 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

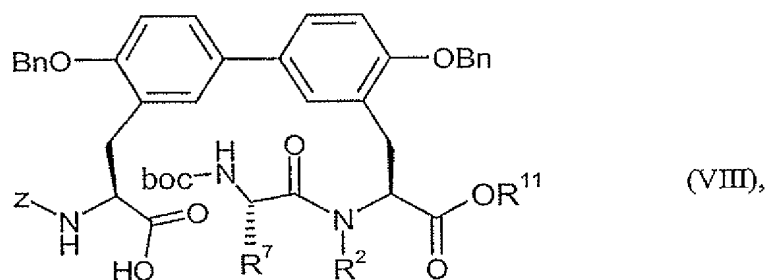
in der ersten Stufe mit Säuren, wie für die zweite Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, und in der zweiten Stufe mit Basen umgesetzt werden.

- 5 In der zweiten Stufe erfolgt die Umsetzung mit Basen im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Triethylamin.

- 10 Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, oder Tetrahydrofuran, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt ist Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



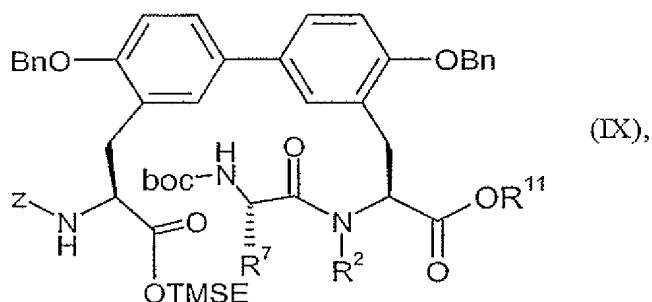
15

worin R^2 , R^7 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Pentafluorphenol in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit DMAP und EDC in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von -40°C bis 40°C bei Normaldruck.

- 5 Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^2 , R^7 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

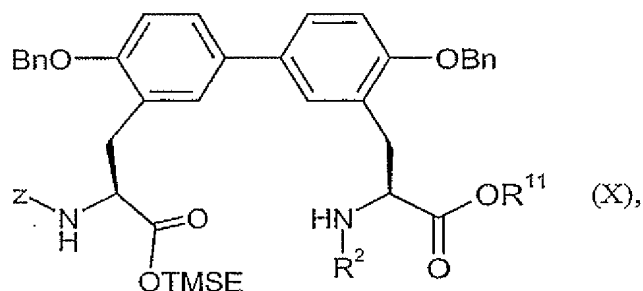
mit Fluorid, insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

- 10 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 30°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzug

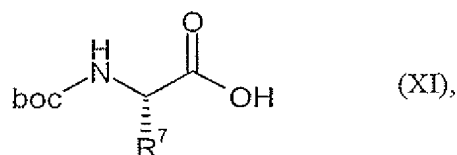
- 15 Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



worin R^7 die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

- 10 Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

- Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:
- 20

- Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobakteriaceen, z.B. Escherichia coli, Hämophilus influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, Citrob. diversus),
- 25 Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytocy), Enterobacter (Ent. aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr. marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr.

- rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Darüber hinaus umfasst das antibakterielle Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps. maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. Bacteroides fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus, Peptostreptococcus sowie die Gattung Clostridium; ferner Mykoplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum) sowie Mykobakterien, z.B. Mycobacterium tuberculosis.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

- 10 Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

- 15 Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

- 20 Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

- 25 Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mykoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von bakteriellen Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

- 10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antibakteriell wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, 15 nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell 20 und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfal- 25 lende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

- Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer 30 Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

abs.	absolut
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Chloroform
CH	Cyclohexan
d	dublett (im ¹ H-NMR)
dd	dublett von dublett (im ¹ H-NMR)
DC	Dünnschicht Chromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	multipllett (im ¹ H-NMR)
min	Minute
MS	Massenspektroskopie

NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
q	quartett (im ^1H -NMR)
R_f	Retentionsindex (bei DC)
RP	Reverse Phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	singulett (im ^1H -NMR)
t	triplett (im ^1H -NMR)
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

LC-MS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μm ; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC-MS): Instrument Micromass Platform LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm ; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A \rightarrow 4 min 90%A \rightarrow 6 min 90%A.

Methode 3 (LC-MS): Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm ; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B \rightarrow 5.0 min 10%B \rightarrow 6.0 min 10%B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): ZMD Waters; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 12 min → 100%B → 15 min 100%B.

5 **Methode 5 (LC-MS):** MAT 900, Finnigan MAT, Bremen; Säule: X-terra 50mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.01% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.01% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%B → 15 min → 90%B → 30 min 90%B.

10 **Methode 6 (LC-MS):** TSQ 7000, Finnigan MAT, Bremen; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 15%B → 15 min → 100%B → 30 min 100%B.

15 **Methode 7 (LC-MS):** 7 Tesla Apex II mit externer Elektrospray-Ionenquelle, Bruker Daltronics; Säule: X-terra C18 50 mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 13 min → 100%B → 15 min 100%B.

20 **Methode 8 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 2.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 2.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

25 **Methode 9 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

30 **Methode 10 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 12 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro- RP Mercury 20x4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A (Fluss: 1 ml/min) → 2.5 min 30%A (Fluss: 2 ml/min) → 3.0 min 5%A (Fluss: 2 ml/min) → 4.5 min 5%A (Fluss: 2 ml/min); Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 13 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; U DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 70%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 14 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 15 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 5%B → 2.0min 40%B → 4.5min 90%B → 5.5min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0min 0.75ml/min → 4.5min 0.75ml 5.5min → 5.5min 1.25ml; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 16 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 15 min 90%B; Fluss: 0.75ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 17 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; U DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient:

0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 18 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 19 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 20 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: ThermoHypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

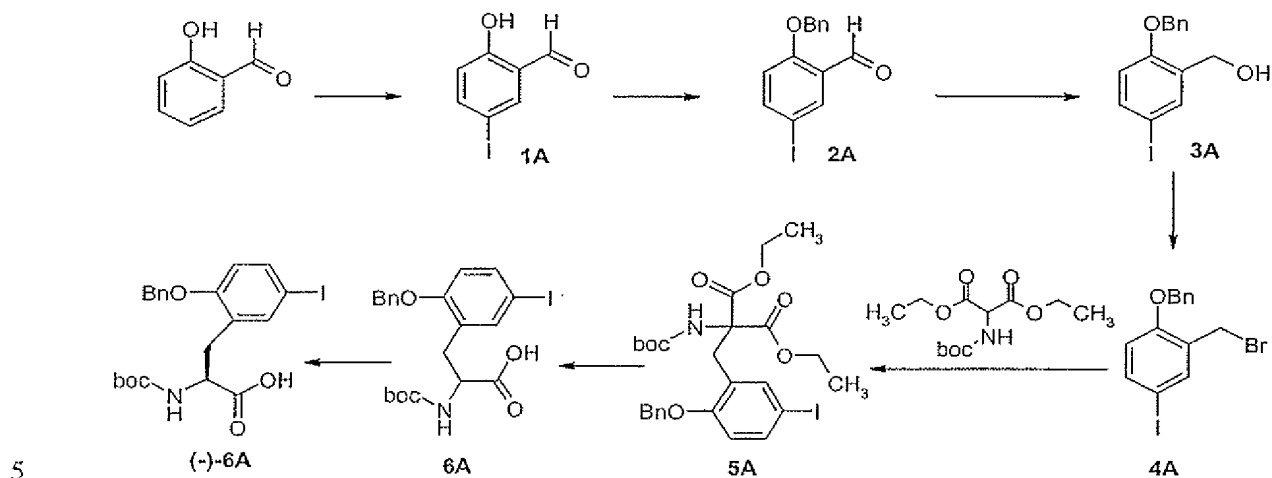
Methode 21 (Präparative HPLC/RP-HPLC): Säule: RP18 Phenomenex Luna C18(2) (New Column), 250 mm x 21.2 mm, 5µm (Firma Phenomenex, Aschaffenburg, Deutschland), Eluent: Acetonitril – Wasser Gradient unter Zusatz von 0.2% Diethylamin.

Methode 22 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

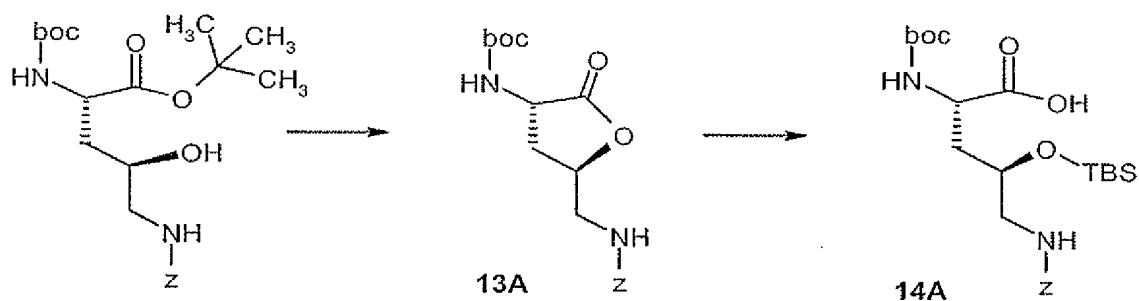
Chemische Synthese der Beispiele

Synthese der Ausgangsverbindungen:

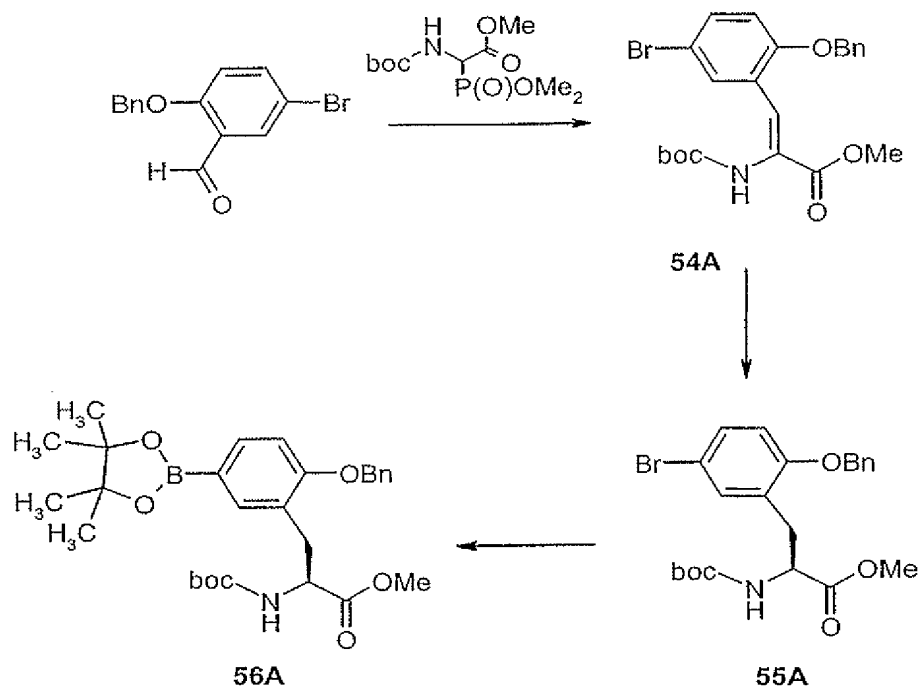
Synthese von substituierten Phenylalaninderivaten am Beispiel von (-)-3-(2-Benzyloxy-5-iodophenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [(-)-6A]



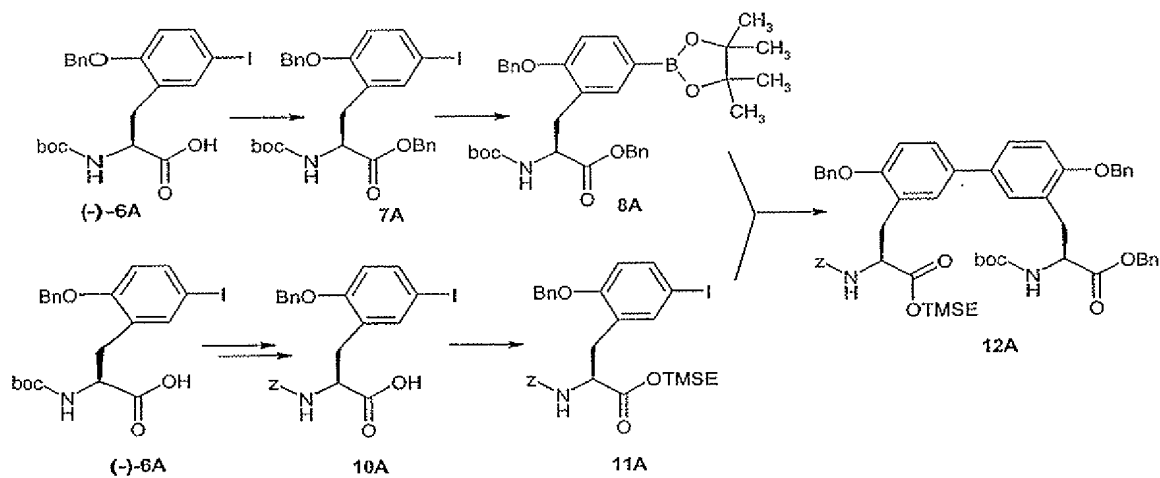
Synthese geschützter Hydroxyornithinderivate am Beispiel von 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-pentansäure (14A)



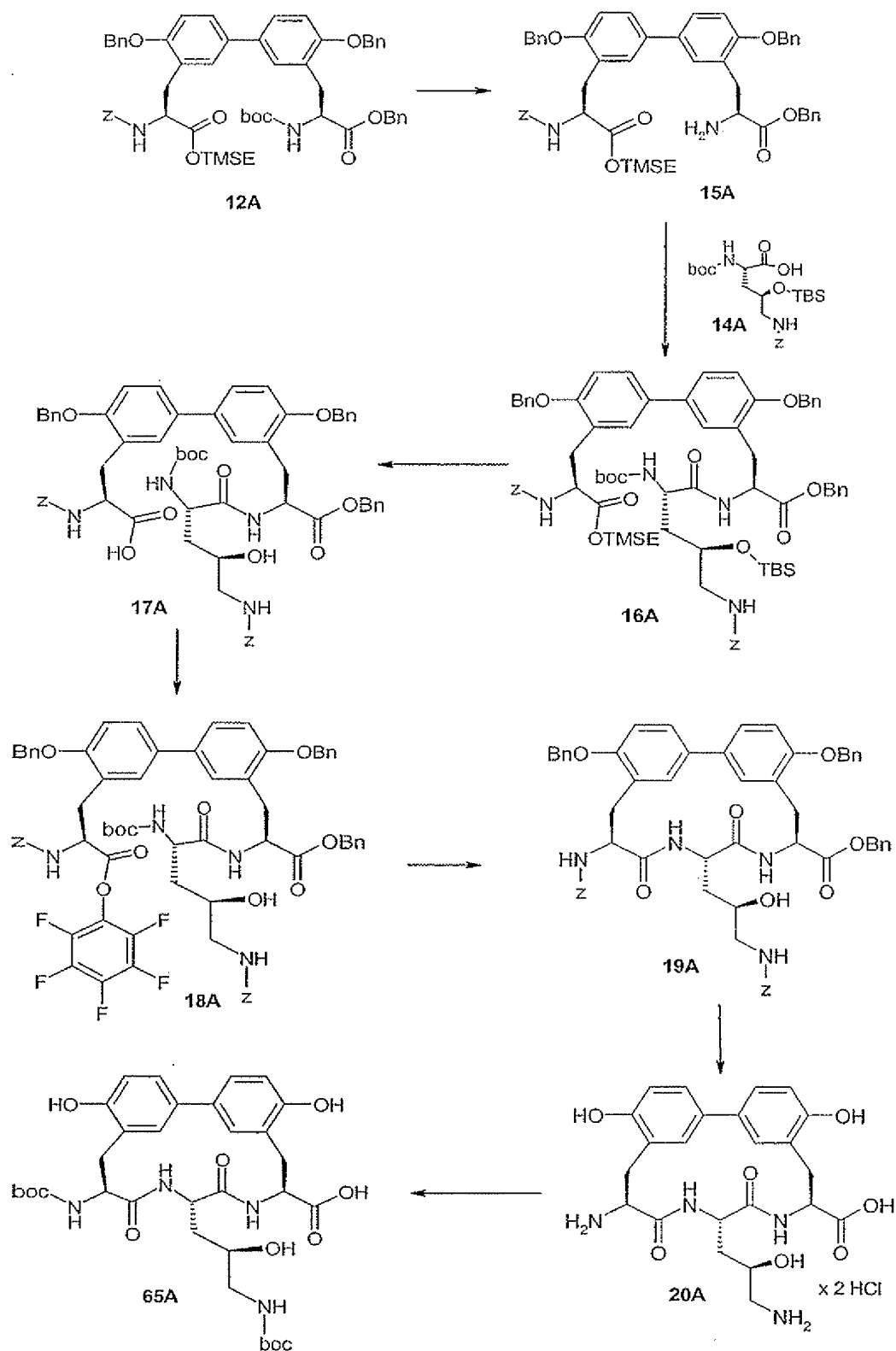
10 Synthese von substituierten Phenylalaninderivaten am Beispiel von Methyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-brom-L-phenylalaninat (56A)



Synthese von geschützten Biphenyl-bisaminosäuren am Beispiel von 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonyl-amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2(*S*)-trimethylsilanyl-ethylester (12A)

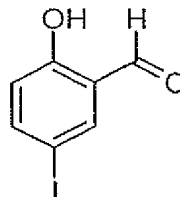


Cyclisierung der Biphenyl-bisaminosäuren



AusgangsverbindungenBeispiel 1A

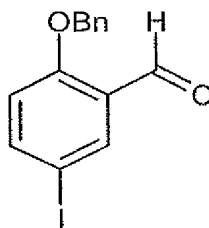
2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd



- 5 Zu einer Lösung von 188 g (1.54 mol) Salicylaldehyd in 1 l wasserfreiem Dichlormethan in einem ausgeheizten Kolben wird eine Lösung von 250 g (1.54 mol) Iodchlorid in 600 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Argon über 2 h zugetropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird eine gesättigte wässrige Natriumsulfit-Lösung unter kräftigem Rühren hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und
- 10 über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 216 g (57% d. Th.) des Produktes.

LC-MS (ESI, Methode 4): $m/z = 246$ (M-H)⁻.¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.7$ (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).15 Beispiel 2A

2-Benzyloxy-5-iodbenzaldehyd



- Zu einer Lösung von 100 g (0.40 mol) 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (Beispiel 1A) in 1.5 l Dimethylformamid werden 67.2 g (0.48 mol) Kaliumcarbonat und nach wenigen Minuten 51 ml
- 20 (0.44 mol) Benzylchlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 120°C unter Rückfluss gerührt. Nach weiteren 24 h Rühren bei RT und Zugabe von 1.5 l Wasser kristallisiert ein Feststoff aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum

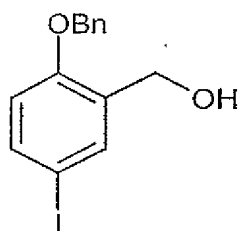
getrocknet. Der Feststoff wird aus 230 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 122.9 g (90% d. Th.) des Produktes.

LC-MS (ESI, Methode 4): $m/z = 338$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.18$ (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.78 (dd, 1H), 8.12
5 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

Beispiel 3A

(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-methanol

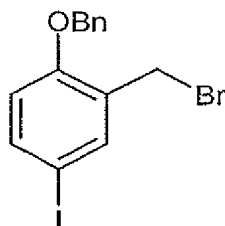


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 33.98 g (100.5 mmol) 2-Benzyloxy-5-iod-benzaldehyd
10 (Beispiel 2A) in 200 ml Dichlormethan werden 100 ml einer 1M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0°C wird unter Kühlung eine gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzugegeben (stark exotherme Reaktion) und das Reaktionsgemisch 2 h weiter gerührt. Nach Abtrennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser
15 und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Man erhält 31.8 g (93% d. Th.) des Produktes.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.17$ (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H).

Beispiel 4A

20 1-Benzyloxy-2-brommethyl-4-iodbenzol

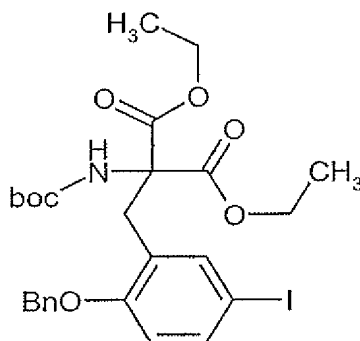


- Zu einer Lösung von 35 g (103 mmol) (2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-methanol (Beispiel 3A) in 350 ml Toluol werden bei 40°C 3.3 ml (35 mmol) Phosphortribromid hinzuge tropft. Innerhalb von 15 min wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 100°C erhöht und weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung werden die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute beträgt 41 g (99% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.45 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.30 (m, 8H).

Beispiel 5A

- 10 2-(2-Benzyloxy-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-malonsäurediethylester

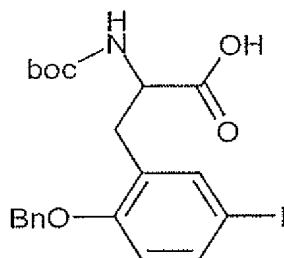


- Zu einer Lösung von 28 g (101.7 mmol) 2-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]malonsäure-diethylester und 7.9 ml (101.7 mmol) Natriumethylat in 300 ml Ethanol werden 41 g (101.7 mmol) von 1-Benzyloxy-2-brommethyl-4-iodbenzol (Beispiel 4A) hinzugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT saugt man das ausgefallene Produkt ab. Nach Trocknung im Vakuum werden 55 g (90% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 (t, 6 H), 1.46 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.28-7.4 (m, 6H), 7.4 (dd, 1H).

Beispiel 6A

- 20 (+/-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure

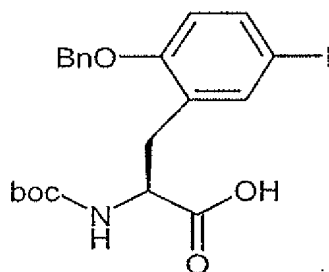


Zu einer Suspension von 58 g (97 mmol) 2-(2-Benzyloxy-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxy-carbonylamino-malonsäurediethylester (Beispiel 5A) in 800 ml eines Gemisches von Ethanol und Wasser (7:3) werden 400 ml 1N Natronlauge hinzugegeben. Nach 3 h unter Rückfluss wird der
 5 pH-Wert der Reaktionsmischung nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit konzentrierter Salzsäure auf ca. pH 2 eingestellt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft. Der Rückstand wird in MTBE und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 47 g (97% d. Th.) des Produktes.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (s, 9H), 2.68 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 3H).

Beispiel (-)-6A

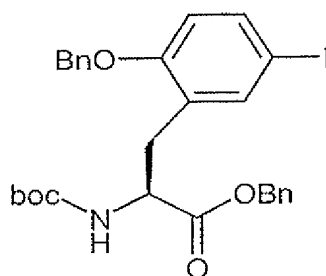
3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure



15 Das Racemat aus Beispiel 6A [(+/-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure] wird an einer chiralen stationären Kieselgelphase, basierend auf dem Selektor aus Poly(*N*-methacryloyl-*L*-leucin-dicyclopropylmethyramid), mit einem Gemisch aus *i*-Hexan/Ethylacetat als Elutionsmittel getrennt. Das zuerst eluierte Enantiomer (98.9% ee) ist in Dichlormethan rechtsdrehend ($[\alpha]_D^{21}$: + 3.0°, c = 0.54, Dichlormethan) und entspricht dem (*R*)-Enantiomer
 20 Beispiel (+)-6A, wie durch Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Reinheit des zweiten, linksdrehenden Enantiomers Beispiel (-)-6A, d.h. des (*S*)-Enantiomers, beträgt > 99% ee.

Beispiel 7A

3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester



Unter Argon werden 10 g (20.11 mmol) (-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbo-
 5 nylamino-propionsäure (Beispiel (-)-6A) in 200 ml Acetonitril gelöst. Dazu werden 246 mg
 (2.01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 4.16 ml (40.22 mmol) Benzylalkohol hinzugefügt. Die
 Mischung wird auf -10°C abgekühlt und mit 4.63 g (24.13 mmol) EDC versetzt. Man lässt alles
 langsam auf RT kommen und rührt über Nacht. Nach ca. 16 h wird das Gemisch im Vakuum ein-
 10 rotiert und der Rückstand säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) ge-
 reinigt. Ausbeute: 10.65 g (88% d. Th.).

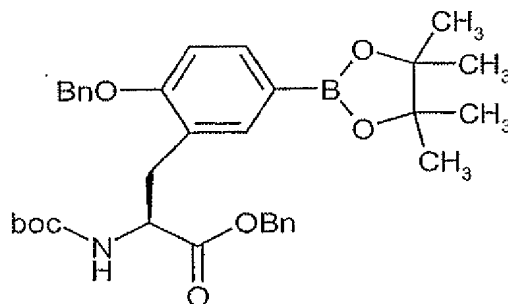
HPLC (Methode 1): $R_t = 6.03$ min; LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.70$ min

MS (DCI): $m/z = 605$ ($M + \text{NH}_4$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 2.97 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.50-4.70 (m, 1H),
 5.00-5.10 (m, 4H), 5.22 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 7H), 7.37-7.52 (m, 5H).

Beispiel 8A

3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxy-
 carbonylamino-propionsäurebenzylester



Zu einer Lösung von 10.30 g (17.53 mol) 3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbo-
 20 nylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 7A) in 70 ml DMSO werden 5.15 g (52.60 mmol)

Kaliumacetat zugegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 5.17 g (20.16 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan und 515 mg (0.70 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter leichtem Argonstrom wird auf 80°C
 5 erhitzt und nach 6 h wieder abgekühlt. Die Mischung wird über Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) filtriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.15 g (79% d. Th.).

HPLC (Methode 1): $R_t = 6.26$ min.

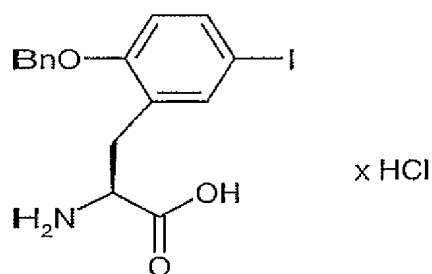
10 LC-MS (Methode 2): $R_t = 5.93$ und 6.09 min.

MS (EI): $m/z = 588$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.91-3.10 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 5.11 (dd, 2H), 5.30 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H).

15 Beispiel 9A

2(*S*)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-Hydrochlorid



12 g (24.13 mmol) 3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure (Beispiel (-)-6A) werden unter Argon in 60 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gegeben
 20 und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10.47 g (100% d. Th.).

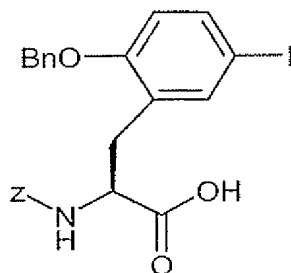
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.10$ min.

MS (EI): $m/z = 398$ ($M+H-HCl$)⁺.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.17-3.31 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.69 (d, 1 H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.66 (br.s, 2H).

Beispiel 10A

5 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure



Eine Lösung aus 10.46 g (24.13 mmol) 2(S)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-Hydrochlorid (Beispiel 9A) in DMF wird mit 9.25 ml (53.09 mol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Dazu gibt man 6.615 g (26.54 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)succinimid (Z-OSuc) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht gerührt und dann im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1N Salzsäure und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingengt. Die Mischung wird durch Säulenchromatographie an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.

15 Ausbeute: 8.30 g (65% d. Th.).

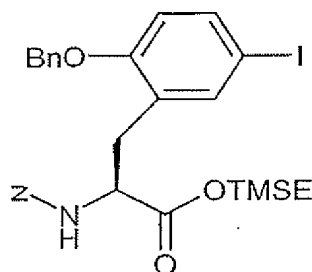
HPLC (Methode 1): R_t = 5.01 min.

MS (EI): m/z = 532 ($M+H$) $^+$.

^1H -NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.14-3.3 (m, 2 H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.20-7.56 (m, 12 H), 7.62 (d, 1 H), 12.73 (br.s, 1H).

20 Beispiel 11A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester



8.35 g (15.7 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure (Beispiel 10A) werden in 150 ml THF vorgelegt und mit 2.14 g (18.07 mmol) 2-Trimethylsilylethanol und 250 mg (2.04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Mischung wird auf 0°
 5 abgekühlt und mit 2.38 g (2.95 ml, 18.86 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, gelöst in 40 ml THF, versetzt. Es wird über Nacht bei RT geführt und zur Aufarbeitung im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1N Salzsäure und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Mischung wird säulenchromatographisch (Silicagel, Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.
 10

Ausbeute: 8.2 g (83% d. Th.).

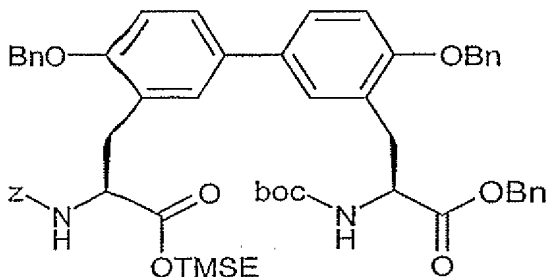
HPLC (Methode 1): $R_t = 6.42$ min

MS (EI): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (s, 9H), 0.88 (t, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 4H), 5.44 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 7 H), 7.37 (dd, 4H), 7.45 (dd, 1H).
 15

Beispiel 12A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester



Zu einer Lösung von 0.316 g (0.5 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iodophenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A) in 2.5 ml entgastem DMF werden unter Argon bei RT 45.8 mg (0.05 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) und 0.325 g (1.0 mmol) Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung von 0.294 g (0.5 mmol) 3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 8A) in 2.5 ml entgastem DMF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 40°C und weitere 2 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (30/1) gereinigt. Man erhält 0.320 g (66% d. Th.) des Produktes.

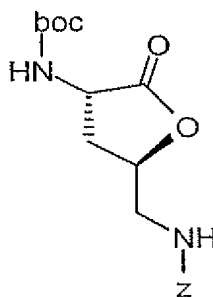
HPLC (Methode 1): $R_t = 7.65$ min

MS (EI): $m/z = 987$ ($M+\text{Na}$), 965 ($M+\text{H}$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 1.37 (s, 9H), 3.02-3.35 (m, 4H) 4.06-4.25 (m, 2H), 4.55-4.73 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 8H), 5.40 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 20H), 7.42-7.53 (m, 4H).

Beispiel 13A

Benzyl-((2*R*,4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamat



20

Eine Lösung von 7.60 g (17.3 mmol) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentansäure-*tert*-butylester (*Org. Lett.*, 2001, 3, 20, 3153-3155) in 516 ml Dichlormethan und 516 ml Trifluoressigsäure wird 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in 2.6 l wasserfreiem Methanol gelöst, und unter Rühren bei 0°C werden 6.3 g (28.8 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat und 7.3 ml (52.43 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Nach 15 h wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in 1 l Essigsäureethylester aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase

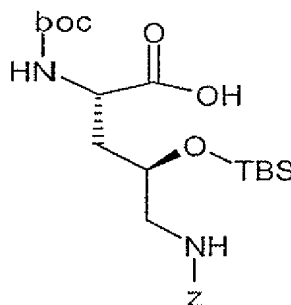
zweimal mit einer 5%-igen Zitronensäure-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Toluol/Aceton (5/1) gereinigt. Man erhält 4.92 g (78% d. Th.) des Produktes.

- 5 LC-HR-FT-ICR-MS (Methode 7): ber. für $C_{18}H_{28}N_3O_6$ ($M+NH_4$)⁺ 382.19726
gef. 382.19703.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 5.0-5.15 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 5H).

Beispiel 14A

- 10 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)-pentansäure



Methode A:

- Zu einer Lösung von 0.73 g (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A in 50 ml 1,4-Dioxan werden bei 0°C 2 ml 1M Natronlauge hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Zu dieser Lösung werden 1.12 ml (8 mmol) Triethylamin hinzugegeben und nach einer kurzen Zeit 1.38 ml (6 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyl-dimethylsilylester zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit 1N Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in 7.4 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 36.2 ml 0.1N Natronlauge versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält
- 25 0.90 g (90% d. Th.) des Produktes.

Methode B:

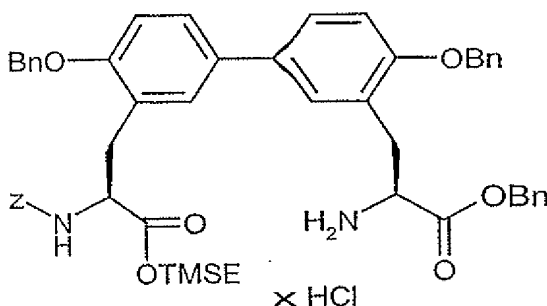
Eine Lösung von 14.0 g (38 mmol) 2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-nitro-pentansäure-benzylester (Beispiel 22A) in 840 ml Ethanol/Wasser 9/1 wird mit 1.96 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und unter Normaldruck 24 h bei RT hydriert. Es wird über Kieselgur
 5 filtriert, und das Filtrat wird mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend werden 11.4 g (45.6 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)-succinimid hinzugegeben, und es wird 4 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 0.1N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylamin alkalisch gestellt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, mit 30.1 g (114
 10 mmol) Trifluormethansulfonsäure-dimethyl-*tert*-butylsilylester versetzt und bei RT 2.5 h gerührt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 50 ml Dioxan gelöst, mit 200 ml 0.1N Natronlauge versetzt und 3 h bei RT gerührt. Es wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im
 15 Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 20/1, 9/1). Man erhält 8.11 g (43% d. Th.) des Produktes.

MS (ESI): $m/z = 497 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.00$ (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.75-3.15 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30
 20 (m, 5H), 12.37 (br. s, 1H).

Beispiel 15A

3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester-Hydrochlorid



25 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.65 g (2.75 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-

propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 12A) in 50 ml wasserfreiem Dioxan werden 50 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung über ca. 20 min hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird die Reaktionslösung eingedampft und im Hochvakuum getrocknet.

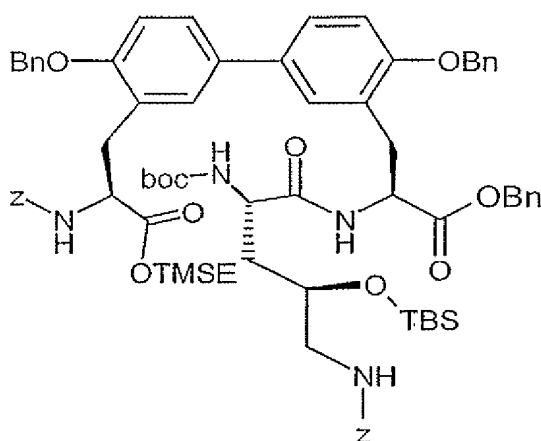
Ausbeute: 100% d. Th.

5 HPLC (Methode 1): $R_t = 5.96$ min.

MS (EI): $m/z = 865$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 16A

2(*S*)-[5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethyl-
silyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethyl-
10 silyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester

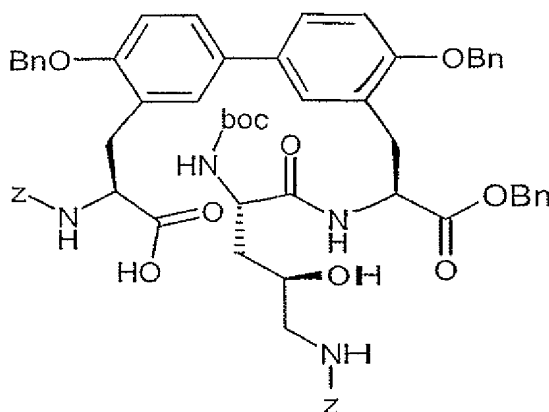


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0.520 g (0.58 mmol) 3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(*S*)-benzyloxycarbonyl-amino-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester-Hydrochlorid (Beispiel 15A) und 0.287 g (0.58 mmol) 5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-pentansäure (Beispiel 14A) in 7.3 ml wasserfreiem DMF werden 0.219 g (0.58 mmol) HATU und 0.082 g (0.63 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden zusätzliche 0.164 g (1.26 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (Gradient 30/1→20/1→10/1) gereinigt. Man erhält 533 mg (66% d. Th.) des Produktes.

LC-MS (ESI, Methode 6): $m/z = 1342 (M+H)^+$, $1365 (M+Na)^+$.

Beispiel 17A

- 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure



- Zu einer Lösung von 800 mg (0.6 mmol) 2(*S*)-[5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (Beispiel 16A) in 26 ml absolutem DMF werden bei RT tropfenweise 1.8 ml 1N Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 25 min bei RT wird auf 0°C gekühlt und mit viel Eiswasser versetzt. Es wird sofort mit Ethylacetat und etwas 1N Salzsäure versetzt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und 1 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

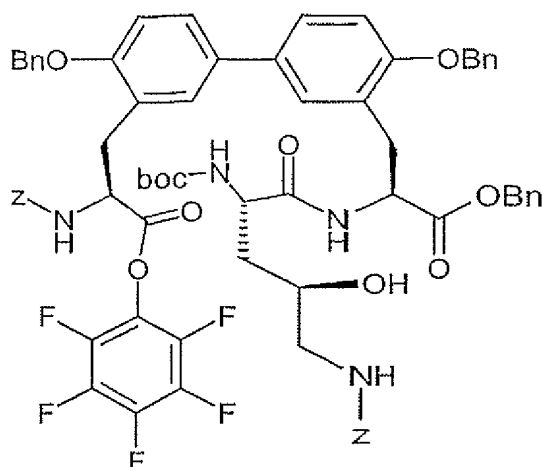
- LC-MS (ESI, Methode 4): $m/z = 1129 (M+H)^+$.

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für $C_{65}H_{69}N_4O_{14} (M+H)^+$ 1129.48048

gef. 1129.48123.

Beispiel 18A

- 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-ethoxy)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



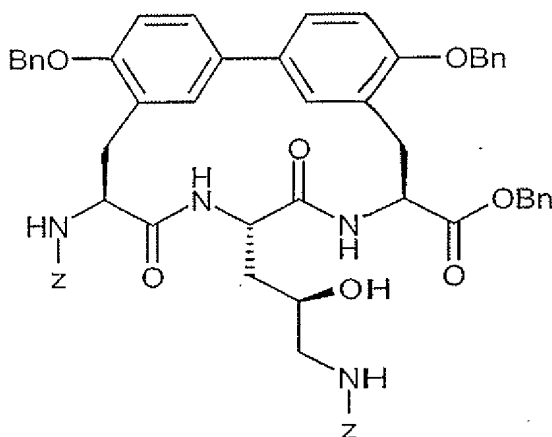
691 mg (Rohgemisch, ca. 0.6 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxypentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (Beispiel 17A) werden in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 547.6 mg (2.98 mmol) Pentafluorphenol, gelöst in 6 ml Dichlormethan, versetzt. Man fügt 7.3 mg (0.06 mmol) DMAP hinzu und kühlt auf -25°C (Ethanol/Kohlendioxid-Bad). Bei -25°C werden 148 mg (0.774 mmol) EDC hinzugefügt. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (ESI, Methode 5): $m/z = 1317$ ($M+\text{Na}^+$), 1295 ($M+\text{H}^+$).

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für $\text{C}_{71}\text{H}_{68}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_{14}$ ($M+\text{H}^+$) 1295.46467
gef. 1295.46430 .

Beispiel 19A

5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonylamino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäurebenzylester



Methode A:

Zu einer Lösung von 119.3 mg 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester (Beispiel 18A) in 2.7 ml 1,4-Dioxan werden 4 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Bis zum Reaktionsende werden weitere 1.5 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung wird eingedampft und zweimal mit Chloroform codestilliert. Das Rohprodukt (LC-HR-FT-ICR-MS, Methode 7: ber. für $C_{66}H_{60}F_5N_4O_{12}$ ($M+H$)⁺ 1195.41224, gef. 1195.41419) wird in 100 ml Chloroform gelöst und über 3 h zu einer sehr gut gerührten Suspension von 200 ml Chloroform und 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzutropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h kräftig gerührt. Nach Trennung der zwei Phasen wird die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 60.5 mg (65% d. Th.)

LC-MS (ESI, Methode 5): $m/z = 1011$ ($M+H$)⁺.

Methode B:

771 mg (0.595 mmol) 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonyl-amino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxy-carbonyl-amino-2-pentafluorophenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-benzylester (Beispiel 18A) werden in 8 ml Dioxan gelöst und dann bei 0°C mit 16 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung tropfenweise versetzt. Nach 45 min erfolgt erneute Zugabe von 6 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung und nach 15 min nochmals 8 ml. Die Mischung wird 30 min bei 0°C gerührt, bevor die

- Reaktionslösung schonend eingengt, mit Chloroform codestilliert (zweimal) und kurz im Hochvakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt (732 mg, 0.59 mmol) wird in 1000 ml Chloroform gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 6 ml Triethylamin in 50 ml Chloroform versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch schonend im Vakuum einrotiert und der Rückstand in Acetonitril verrührt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 360 mg (60% d. Th.).

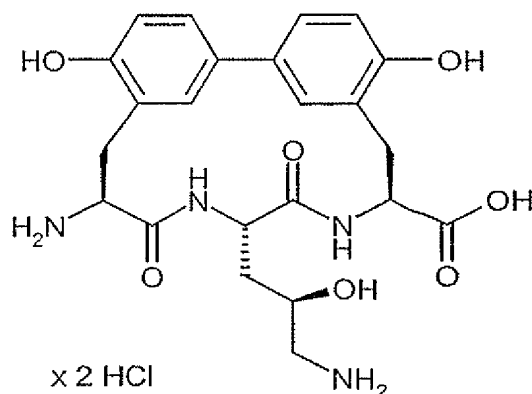
MS (EI): $m/z = 1011$ ($M+H$)⁺.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.59$ min.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.52-1.65$ (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.82-3.01 (m, 3H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 2H), 4.88-5.00 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 5.14-5.20 (m, 4H), 6.29 (d, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.21-7.40 (m, 20H), 7.41-7.48 (m, 9H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

Beispiel 20A

- 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure-Dihydrochlorid (Biphenomycin B)



- Es werden 200 mg (0.20 mmol) 5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonylamino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure-benzylester (Beispiel 19A) in einem Gemisch aus 220 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben (Ethanol kann durch THF substituiert werden). Dazu gibt man 73 mg 10%ige Palladium/Kohle (10% Pd/C) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur

filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 4.95 ml 0.1N Salzsäure versetzt und eingengt. Man verrührt den Rückstand mit 10 ml Diethylether und dekantiert ab. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 103 mg (95% d. Th.).

5 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.04$ min;

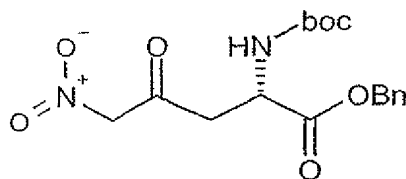
LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.38$ min

MS (EI): $m/z = 473$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 2.06$ - 2.20 (m, 1H), 2.74 - 2.89 (m, 1H), 2.94 - 3.05 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.61 - 3.72 (m, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.76 - 4.91 (m, 12H), 7.01 - 7.05 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H).

Beispiel 21A

2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäurebenzylester



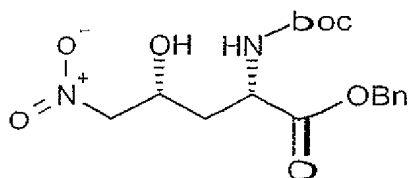
Eine Lösung A von 10 g (30.9 mmol) 2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-bernsteinsäure-1-benzylester und 5.27 g (32.5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 100 ml Tetrahydrofuran wird 5 h bei RT gerührt. Zu einer Lösung B von 3.2 g (34.2 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 18.8 g (30.9 mmol) Nitromethan zugetropft. Die Lösung B wird unter Erwärmen auf RT nachgerührt, und anschließend wird bei RT Lösung A zugetropft. Die resultierende Mischung wird 16 h bei RT gerührt und mit 20%iger Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in Essigsäureethylester/Wasser aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 13 g (99% d.Th.) des Produktes.

MS (ESI): $m/z = 334$ ($M+H$)⁺

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.37$ (s, 9H), 2.91 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.81 (m, 2H), 7.2 - 7.5 (m, 5H).

Beispiel 22A

2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-nitro-pentanensäurebenzylester



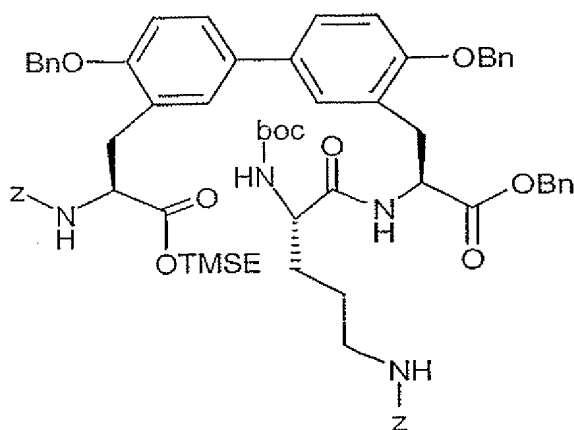
Eine Lösung von 11.3 g (30.8 mmol) 2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentan-1-
 5 benzylester in 300 ml Tetrahydrofuran wird auf -78°C gekühlt, mit 30.8 ml einer 1M Lösung von L-Selectrid® in Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und 1 h bei -78°C nachgerührt. Nach Erwärmen auf RT wird die Lösung vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten
 10 organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 vorgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10/1), die gesammelten Fraktionen werden eingeeengt und mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 5/1 ausgerührt. Die zurückbleibenden Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2.34 g (21% d. Th.) des gewünschten Diastereomers. Aus der Mutterlauge erhält man durch chromatographische Trennung
 15 an Lichrospher Diol 10 μM (Laufmittel: Ethanol/*iso*-Hexan 5/95) weitere 0.8 g (6.7% d.Th.) des Produktes.

MS (ESI): $m/z = 369$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 4.10-4.44 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.49 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

Beispiel 23A

2(*S*)-[*S*-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 0.47 g (0.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A und 0.19 g (0.51 mmol) *N*⁵-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin mit 0.19 g (0.51 mmol) HATU und 0.35 ml (1.65 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 5.55 ml trockenem DMF.

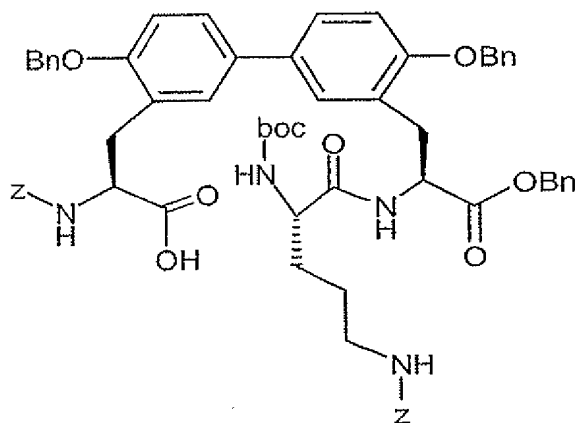
Ausbeute: 0.58 g (92% d.Th.)

LC-MS (Methode 10): *R*_t = 3.46 min

MS (ESI): *m/z* = 1212 (*M*+*H*)⁺

Beispiel 24A

10 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 0.82 g (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A mit 2 Äquivalenten (1.3 ml) Tetrabutylammoniumfluorid (1M in THF) in 30 ml getrocknetem DMF.

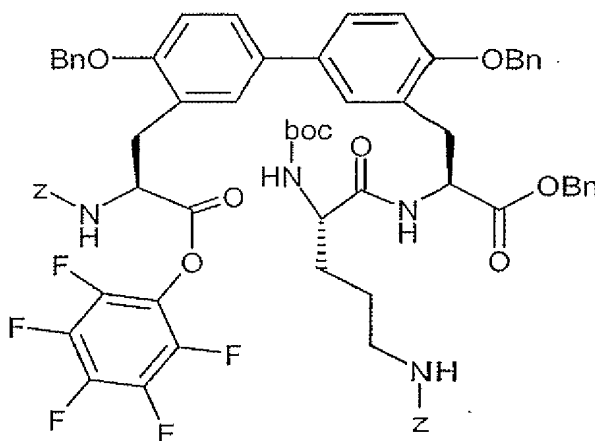
Ausbeute: 772 mg (94% d.Th.)

LC-MS (Methode 11): $R_t = 1.62$ min.

MS (ESI): $m/z = 1112$ ($M+H$)⁺

Beispiel 25A

- 5 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorphenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester



- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A aus 422 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel
 10 24A und 349 mg (1.9 mmol) Pentafluorphenol mit 80 mg (0.42 mmol) EDC und 4.63 mg (0.04 mmol) DMAP in 4 ml Dichlormethan.

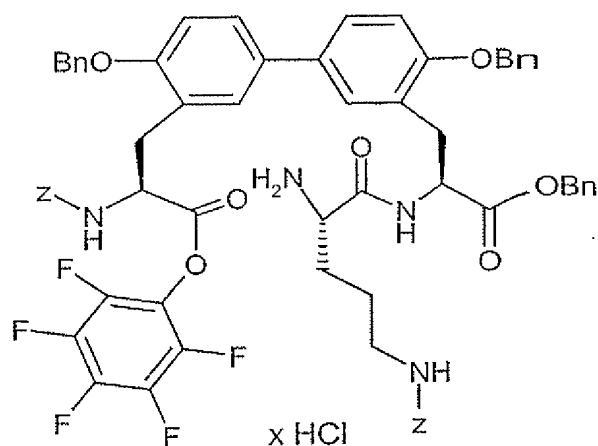
Ausbeute: 502 mg (95% d.Th.)

LC-MS (Methode 11): $R_t = 3.13$ min.

MS (ESI): $m/z = 1278$ ($M+H$)⁺

- 15 Beispiel 26A

2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-amino-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorphenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester-Hydrochlorid



215 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A werden in einem Eisbad unter Rühren mit 5 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Man lässt eine Stunde rühren und dampft alles im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.

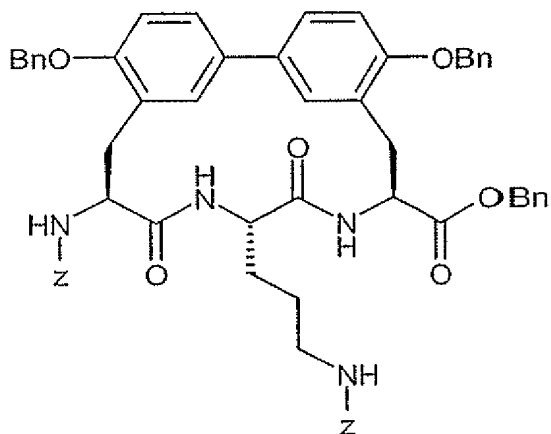
5 Ausbeute: 200 mg (92% d.Th.)

LC-MS (Methode 11): $R_t = 4.25$ min.

MS (ESI): $m/z = 1178$ ($M-HCl+H$)⁺

Beispiel 27A

5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonyl-amino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-propyl)-
 10 10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-
 carbonsäurebenzylester



1.35 g (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in 3 l Chloroform vorgelegt und unter kräftigem Rühren innerhalb von 20 min bei RT mit 2.54 ml (18.2 mmol) Triethylamin in

50 ml Chloroform versetzt. Man lässt über Nacht nachrühren und dampft alles im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand verrührt man mit 5 ml Acetonitril, filtriert und trocknet den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz.

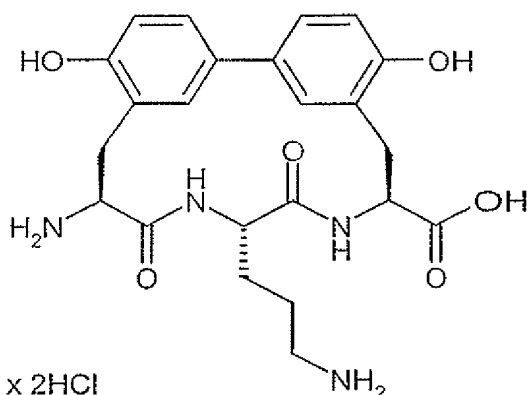
Ausbeute: 890 mg (93% d.Th.)

5 LC-MS (Methode 11): $R_t = 5.10$ min.

MS (ESI): $m/z = 994$ ($M+H$)⁺

Beispiel 28A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,6,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid



10

50 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A werden in 50 ml Eisessig / Wasser / Ethanol (4 / 1 / 1) suspendiert, mit 30 mg Pd/C (10%-ig)-Katalysator versetzt und 20 Stunden bei RT hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgur dampft man das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und versetzt unter Rühren mit 2.5 ml 0.1N Salzsäure. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

15

Ausbeute: 17 mg (63% d. Th.)

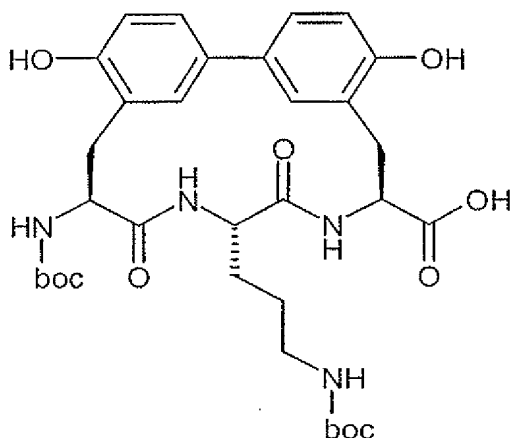
DC (Methanol / Dichlormethan / 25%-iger Ammoniak = 5 / 3 / 2): $R_f = 0.6$

LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.28$ min.

MS (ESI): $m/z = 457$ ($M-2HCl+H$)⁺

Beispiel 29A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



5

600 mg (1.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A werden in 6 ml (5.66 mmol) 1N Natronlauge gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 740.8 mg (3.39 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat, gelöst in 5 ml Methanol, versetzt. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 80/20/2). Durch Zutropfen von 0.1N Salzsäure stellt man pH = 3 ein. Man extrahiert dreimal mit je 20 ml Essigsäure-ethylester, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.

10

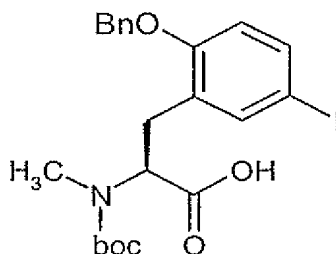
Ausbeute: 622 mg (84% d.Th.)

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.96$ min.

MS (ESI): $m/z = 656$ ($M+H$)⁺

15 **Beispiel 30A**

2-(Benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-*N*-methyl-*L*-phenylalanin

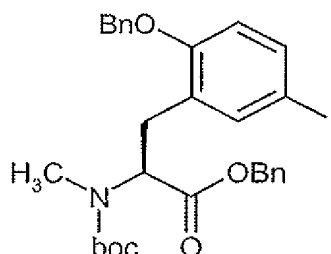


- Unter Argonatmosphäre werden 500 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel (-)-6A in 20 ml THF gelöst, mit 90.5 mg (3.02 mmol) Natriumhydrid und 0.51 ml (1141.6 mg; 8.04 mmol) Methyljodid (80%-ig) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit 25 ml Essigsäureethylester und 25 ml Wasser und stellt mit 0.1N Salzsäure auf pH = 9 ein. Man engt im
- 5 Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Man versetzt mit 10 ml Essigsäureethylester und 10 ml Wasser, schüttelt alles heftig und trennt die organische Phase ab. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man 140 mg Produkt (19% d. Th.). Die wässrige Phase säuert man an (pH = 3) und schüttelt sie dreimal mit 20 ml Essigsäureethylester aus. Nach Einengen und Trocknen im Vakuum erhält man 351 mg Produkt (68% d. Th.).
- 10 LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.9$ min.

MS (EI): $m/z = 511$ ($M+H$)⁺

Beispiel 31A

Benzyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-*N*-methyl-*L*-phenylalaninat



- 15 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 350 mg (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A, 8.29 mg (0.07 mmol) DMAP, 148 mg (1.37 mmol) Benzylalkohol und 157.46 mg (0.82 mmol) EDC in 3 ml Acetonitril.

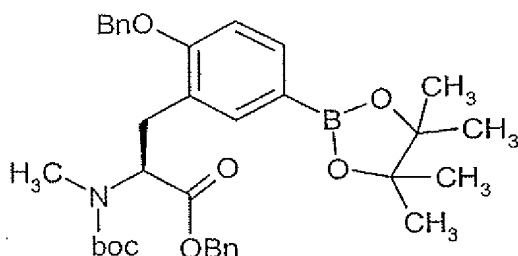
Ausbeute: 382 mg (93% d. Th.)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.8$ min.

- 20 MS (EI): $m/z = 601$ ($M+H$)⁺

Beispiel 32A

Benzyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat



Analog zu Beispiel 8A werden 380 mg (0.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A in einem ausgeheizten Kolben in 4 ml DMF vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 184.5 mg (0.73 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 186 mg (1.9 mmol) Kaliumacetat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid versetzt. Man lässt 4 h bei 80°C reagieren. Nach der Aufarbeitung und Chromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 4/1) erhält man das Produkt.

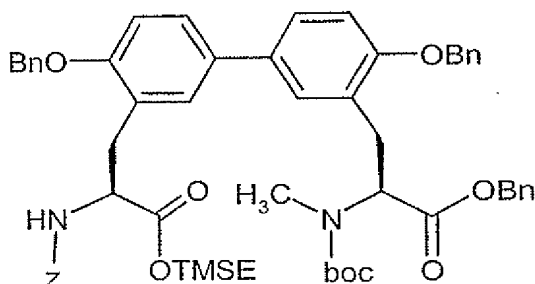
Ausbeute: 196 mg

LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.9$ min.

10 MS (EI): $m/z = 601$ ($M+H$)⁺

Beispiel 33A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-(2-tert-butoxycarbonyl-2-methyl)amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester



15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A aus 190 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A, 199.5 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A, 195.5 mg (0.63 mmol) Cäsiumcarbonat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid in 1.5 ml DMF unter Argonatmosphäre.

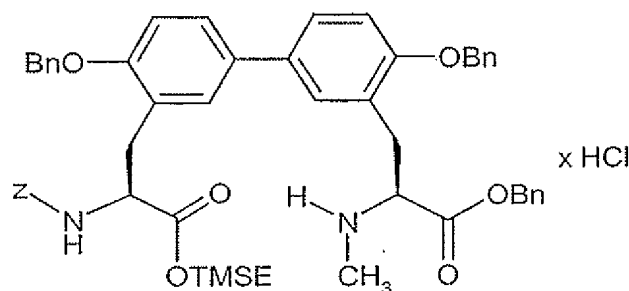
Ausbeute: 212 mg (66% d. Th.)

20 LC-MS (Methode 13): $R_t = 4.86$ min.

MS (EI): $m/z = 978 (M+H)^+$

Beispiel 34A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'--(2(*S*)-benzyloxy-carbonyl-2-methyl-aminoethyl-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester-Hydrochlorid



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 15A aus 930 mg (0.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A und 22.14 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung in 15 ml Dioxan.

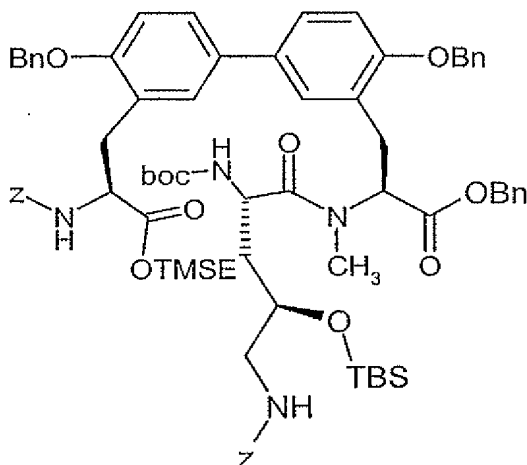
Ausbeute: 915 mg (78% d. Th.)

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.53$ min.

10 MS (EI): $m/z = 878 (M-HCl+H)^+$

Beispiel 35A

2(*S*)-{Methyl-[5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-pentanoyl]amino}-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 922 mg (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A, 0.5 g (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A, 421 mg (1.11 mmol) HATU und 0.7 ml (518 mg; 3.27 mmol) DIEA in 4.2 ml DMF.

Ausbeute: 703 mg (51% d. Th.)

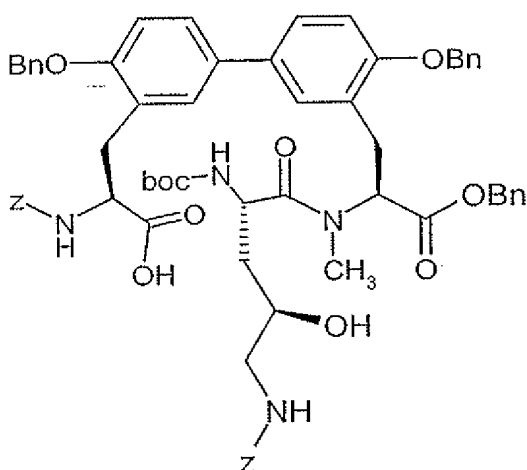
5 LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.17$ min.

MS (EI): $m/z = 1356$ ($M+H$)⁺

Beispiel 36A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-{methyl-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoyl)amino}-ethyl]-

10 biphenyl-3-yl}-propionsäure



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 360 mg (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A und 0.8 ml (3 Äquivalenten) 1M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (THF) in 20 ml DMF.

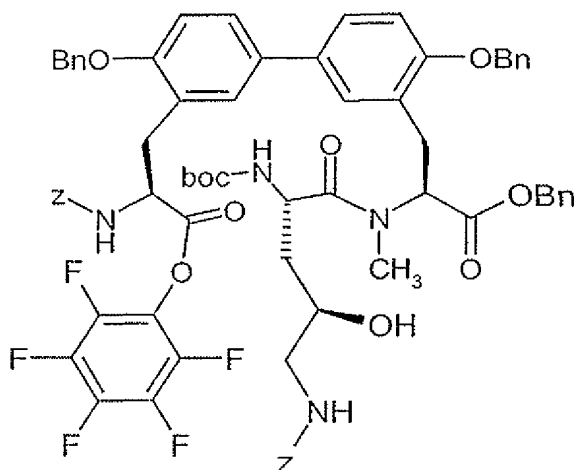
Ausbeute: 159 mg (53% d. Th.)

15 LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.19$ min.

MS (EI): $m/z = 1142$ ($M+H$)⁺

Beispiel 37A

2(*S*)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorphenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A aus 330 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A, 265.6 mg (1.44 mmol) Pentafluorphenol, 3.53 mg (0.03 mmol) DMAP und 60.87 mg (0.32 mmol) EDC in 10 ml Dichlormethan.

Ausbeute: 271 mg (69% d. Th.)

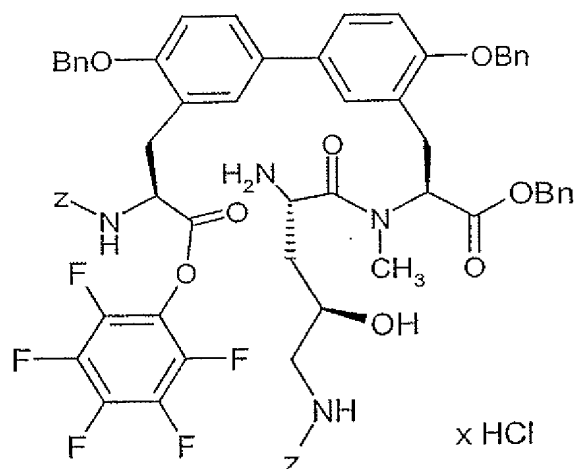
10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.38$ min.

MS (EI): $m/z = 1308$ ($M+H$)⁺

Beispiel 38A

2(*S*)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(*S*)-amino-4(*R*)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluor-phenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester-Hydrochlorid

15



- 130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A werden in 0.5 ml Dioxan gelöst und vorsichtig mit 5 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt (Eisbad). Nach 30 Minuten lässt man bei Raumtemperatur noch 2 h weiterreagieren. Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

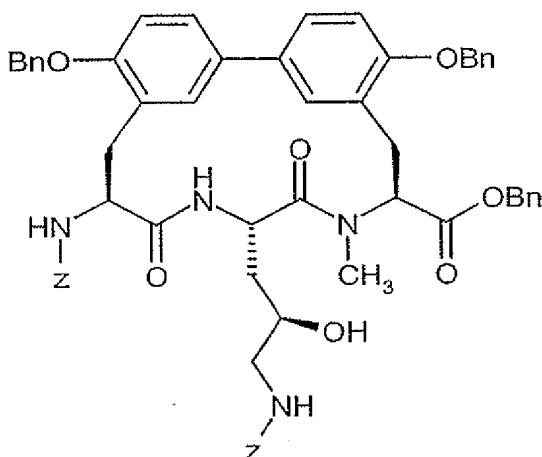
Ausbeute: 130 mg (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.68$ min.

MS (EI): $m/z = 1208$ ($M-HCl+H$)⁺

Beispiel 39A

- 10 Benzyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.12.6]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



- 130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A werden in 220 ml trockenem Chloroform vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man unter Rühren innerhalb von 20 Minuten mit 23 ml (20 Äquiv.) Triethylamin in 5 ml Dichlormethan. Man lässt über Nacht nachrühren. Anschließend wird alles im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Acetonitril ausgerührt.
- 5 Nach dem Trocknen des Rückstandes gewinnt man 44 mg Produkt. Aus der Mutterlauge wird durch RP-HPLC noch weiteres Produkt gewonnen (30 mg).

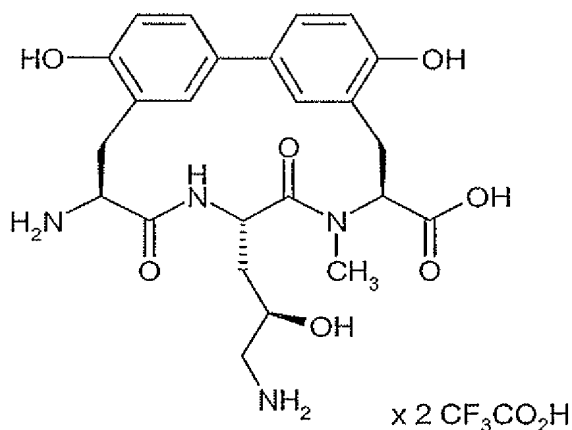
Ausbeute: 74 mg (69% d. Th.)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.13$ min.

MS (EI): $m/z = 1024$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 40A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.12,6]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-carbonsäure-Di(hydrotrifluoracetat)



- 15 33 mg (0.032 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden mit verdünnter Trifluoressigsäure vorsichtig behandelt. Die entstandene klare Lösung wird anschließend lyophilisiert.

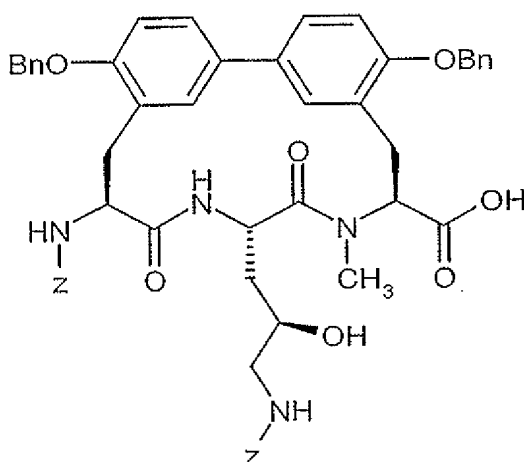
Ausbeute: 23 mg (quantitativ)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.92$ min.

MS (EI): $m/z = 486$ ($M-2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}+H$)⁺

Beispiel 41A

(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-{{[benzyloxycarbonyl]amino}-11-(2*R*)-3-{{[benzyloxycarbonyl]-amino}-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.12,6]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



5

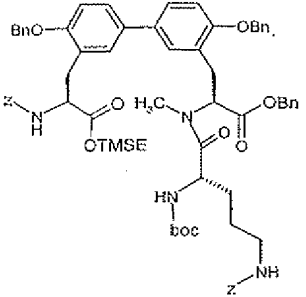
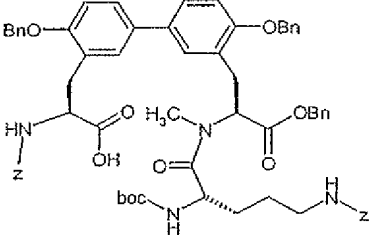
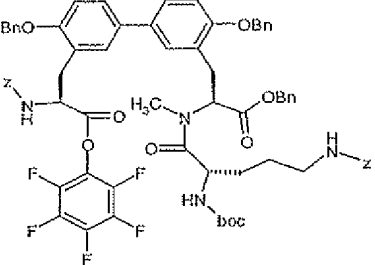
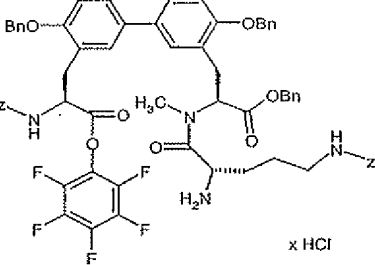
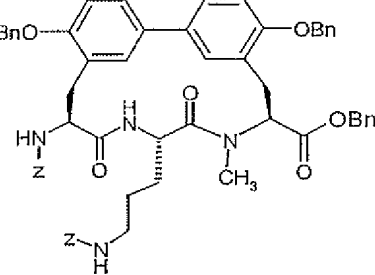
37 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden in 2 ml THF gelöst, mit 0.14 ml 1N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend säuert man mit 1N Salzsäure an und dampft alles im Hochvakuum zur Trockne ein.

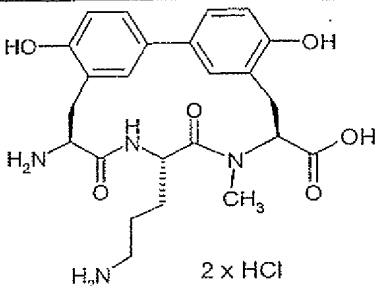
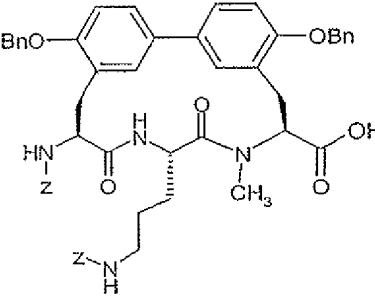
Ausbeute: 33 mg (71% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.90$ min.

MS (EI): $m/z = 934$ ($M+H$)⁺

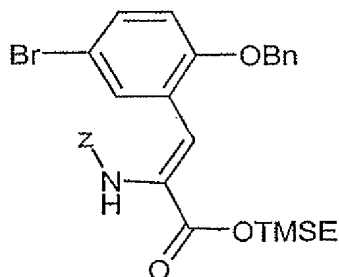
Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 42A bis 48A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
42A		16A mit <i>N</i> ⁵ - [(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>N</i> ² - (<i>tert</i> -butoxy- carbonyl)- <i>L</i> - ornithin	LC-MS (Methode 13): $R_t = 4.85$ min. MS (EI): $m/z = 1226$ ($M+H$) ⁺
43A		17A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.04$ min. MS (EI): $m/z = 1126$ ($M+H$) ⁺
44A		18A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.79$ min. MS (EI): $m/z = 1292$ ($M+H$) ⁺
45A		26A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.72$ min. MS (EI): $m/z = 1192$ ($M-HCl+H$) ⁺
46A		27A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 4.39$ min. MS (EI): $m/z = 1008$ ($M+H$) ⁺

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
47A		28A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.53 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 470$ $(M-2HCl+H)^+$
48A		41A	LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.64 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 918$ $(M+H)^+$

Beispiel 49A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2Z)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromphenyl]-2-[[(benzyloxy)-carbonyl]-amino]acrylat



5

7.5 g (25.8 mmol) 2-(Benzyloxy)-5-brombenzaldehyd (*Synthesis*, 1992, 10, 1025-30) und 11.8 g (28.3 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-[[(benzyloxy)carbonyl]amino}-(dimethoxyphosphoryl)acetat (*Tetrahedron*, 1999, 55, 10527-36) werden in 150 ml THF vorgelegt und unter Aceton/Trockeneis-Kühlung bei -78°C mit 3.26 g (28.3 mmol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin versetzt. Es wird langsam auf RT erwärmt und für weitere 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt mit Essigsäureethylester aufgenommen und je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische

10

Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird aus Essigsäureethylester/Cyclohexan (1:20) umkristallisiert.

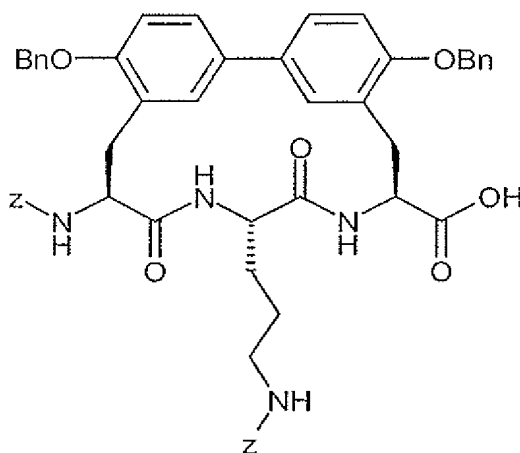
Ausbeute: 13 g (88% d.Th.)

HPLC (Methode 16): $R_t = 6.06$ min.

5 MS (DCI(NH_3)): $m/z = 599$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 50A

(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



10

200 mg (0.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A werden in 8 ml THF und 4 ml DMF vorgelegt und unter Rühren mit 0.8 ml einer 1M wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (4 Äquivalente) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur entsteht ein Gel. Man versetzt mit 0.8 ml 1N Salzsäure und noch etwas Wasser. Anschließend dampft man alles im Vakuum zur Trockne ein, rührt mit Wasser aus, filtriert den Niederschlag und trocknet ihn.

15

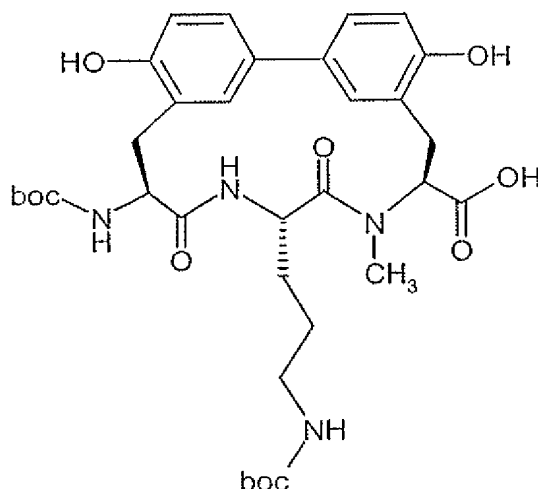
Ausbeute: 140 mg (77% d.Th.)

LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.83$ min.

MS (EI): $m/z = 904$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Beispiel 51A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]propyl}-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



5

11 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47A werden in 0.5 ml Wasser gelöst, mit 12.27 mg (0.08 mmol) Natriumcarbonat versetzt, im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 13.25 mg (0.06 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat in 0.2 ml Methanol versetzt. Man rührt über Nacht bei RT, dampft im Vakuum zur Trockne ein, löst in 0.5 ml Wasser, säuert mit 1N Salzsäure bis pH = 2 an und extrahiert die entstandene Suspension mit Essigsäureethylester. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat dampft man im Vakuum zur Trockne ein.

10

Ausbeute: 10 mg (51% d.Th.)

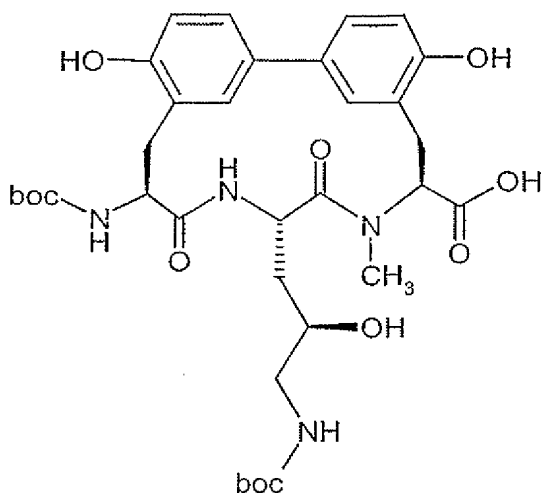
LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.92$ min.

MS (EI): $m/z = 670$ ($M+H$)⁺

15

Beispiel 52A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxy-carbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



- 90 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A werden in 2.5 ml Wasser gelöst, mit 85.3 mg (0.8 mmol) Natriumcarbonat versetzt, im Eisbad gekühlt und mit 105.3 mg (0.48 mmol) Di-(*tert*-butyl)-dicarbonat in 1.2 ml Methanol versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren,
- 5 engt im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und säuert mit 1N Salzsäure bis pH = 2 an. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

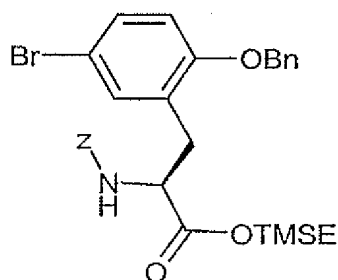
Ausbeute: 89 mg (73% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.8$ min.

MS (EI): $m/z = 686$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 53A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-brom-*L*-phenylalaninat



- 930 mg (1.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A werden in 100 ml Ethanol und 10 ml Dioxan gelöst. Unter Argonatmosphäre gibt man 20 mg (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)-benzol(cyclooctadien)rhodium(I)trifluoromethansulfonat hinzu und belässt die Lösung 15 min im
- 15 Ultraschallbad. Anschließend wird für 5 d unter einem Wasserstoffdruck von 3 bar hydriert. Es

wird über Kieselgel filtriert und sorgfältig mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (96% d.Th.)

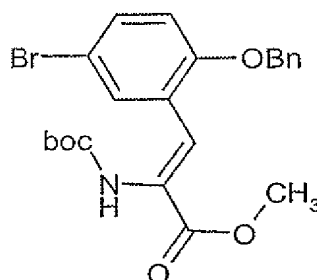
ee = 98.8% (Bestimmt durch analytische HPLC: Chiralcel OD (Daicel); Elutionsmittel: i-Hexan und Ethanol (5/1 vol/vol) unter Zusatz von 0.2 Vol% Diethylamin)

HPLC (Methode 16): $R_t = 6.08$ min.

MS (DCI(NH_3)): $m/z = 601$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 54A

Methyl-(2Z)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromphenyl]-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-acrylat



10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 49A aus 7.5 g (25.8 mmol) 2-(Benzyloxy)-5-brombenzaldehyd und 8.4 g (28.3 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-(dimethoxyphosphoryl)acetat (*J. Prakt. Chem.*, 2000, 342, 736-44) mit 3.3 g (28.3 mmol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin in 150 ml THF.

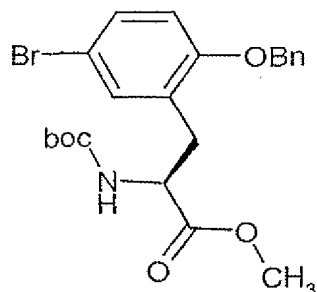
15 Ausbeute: 10 g (87% d.Th.)

HPLC (Methode 16): $R_t = 5.42$ min.

MS (DCI(NH_3)): $m/z = 479$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 55A

Methyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-brom-*L*-phenylalaninat



- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 53A aus 1.96 g (4.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54A und 15 mg (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)-benzol(cyclooctadien)-rhodium(I)-trifluormethansulfonat in 100 ml Ethanol und 20 ml Dioxan.

Ausbeute: 1.96 g (99% d.Th.)

ee = 97.6% (Bestimmt durch analytische HPLC: Chiralcel OD (Daicel); Elutionsmittel: i-Hexan und Ethanol (5/1 vol/vol) unter Zusatz von 0.2 Vol% Diethylamin)

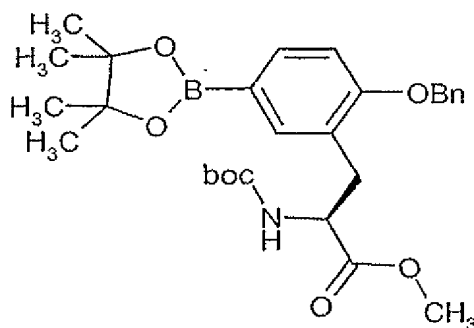
- 10 LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.05$ min.

MS (DCI(NH₃)): $m/z = 481$ ($M + NH_4$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.72 (m_c, 1H), 3.17 (m_c, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.32 (m_c, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.01 (m_c, 1H), 7.22 (m_c, 1H), 7.28-7.58 (m_c, 6H).

Beispiel 56A

- 15 Methyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat



Zu einer Lösung von 0.36 g (0.77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 55A in 5 ml DMF werden 0.23 g (2.31 mmol) Kaliumacetat und 4 mg (0.08 mmol) Kaliumhydroxid gegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 0.25 g (1.0 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan und 0.023 g (0.03 mmol, 0.04 Äquivalente) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter leichtem Argonstrom wird auf 60°C erhitzt und bei dieser Temperatur 1.5 h gerührt. Anschließend wird 30 min bei 80°C gerührt und dann auf RT abgekühlt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt mit Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (RP-HPLC, Acetonitril, Wasser).

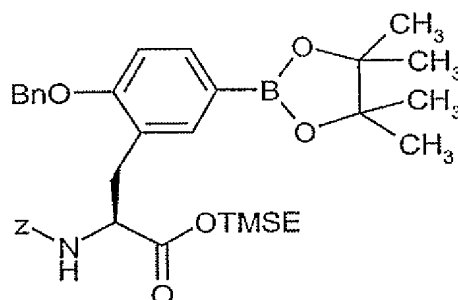
Ausbeute: 0.219 g (56% d.Th.)

MS (EI): $m/z = 512 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.27$ (m, 12H), 1.29 (s, 9H), 2.75 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.28-7.58 (m, 6H).

Beispiel 57A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 8A aus 2.0 g (3.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A, 0.924 g (3.64 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 0.932 g (9.50 mmol) Kaliumacetat und 0.116 g (0.160 mmol, 0.05 Äquivalenten) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 30 ml Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 1.12 g (56% d. Th.)

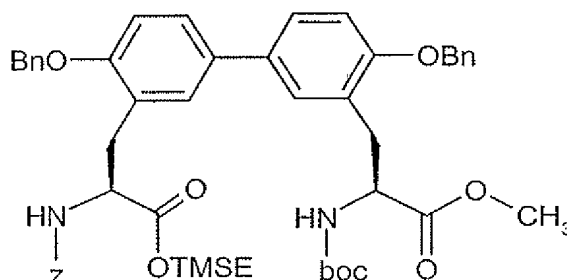
LC-MS (Methode 13): $R_t = 4.50$ min

MS (EI): $m/z = 632$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (dd, 2H), 1.31 (s, 12H), 2.95-3.95 (m, 2H), 4.11 (m_e, 2H), 4.55 (11 (m_e, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.15-7.47 (m, 10 H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H).

5 Beispiel 58A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl}biphenyl-3-yl)propanoat



Methode A:

- 10 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A aus 0.46 g (0.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 53A, 0.41 g (0.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 56A, 0.52 g (1.58 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.023 g (0.032 mmol, 0.04 Äquivalenten) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 12 ml DMF.

Ausbeute: 0.34 g (48% d. Th.)

15 Methode B:

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 53A aus 0.59 g (0.67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 78A und 10 mg (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)-benzol(cyclooctadien)-rhodium(I)trifluoromethansulfonat in 100 ml Ethanol und 30 ml Dioxan.

Ausbeute: 0.60 g (99% d.Th.)

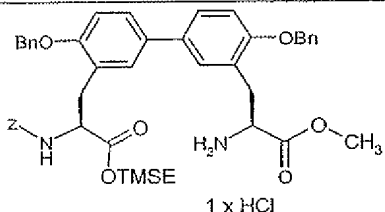
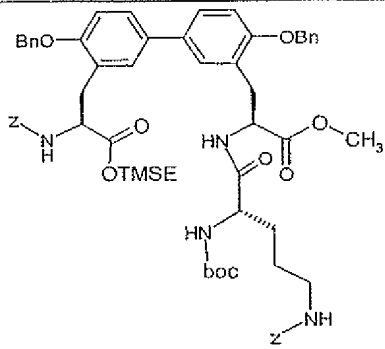
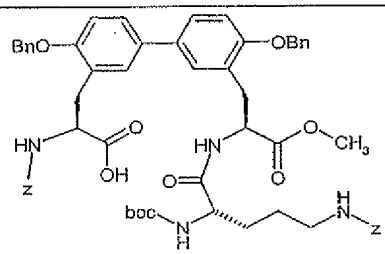
- 20 ee = 99.5% (Bestimmt durch analytische HPLC: Chiraler Kieselgelselektor Packungsmaterial KBD 8361 (250 mm x 4.6 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-1-menthylamid); Temperatur: 23°C; Fluss: 1 ml/min; Elutionsmittel: i-Hexan und Ethylacetat (2/1 vol/vol))

HPLC (Methode 16): $R_t = 6.54$ min

MS (EI): $m/z = 890$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.00$ (s, 9H), 0.83 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 2.86 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 5.22 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.33 - 7.59 (m, 20 H), 7.78 (d, 1H).

Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 59A bis 64A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

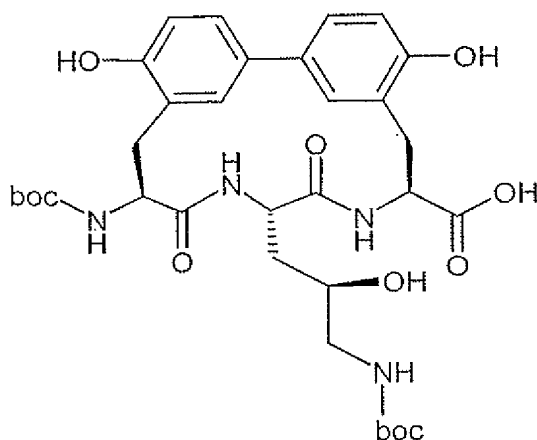
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
59A		15A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.50$ min. MS (EI): $m/z = 789$ ($M-HCl+H$) ⁺
60A		16A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.51$ min. MS (EI): $m/z = 1137$ ($M+H$) ⁺
61A		17A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.20$ min. MS (EI): $m/z = 1037$ ($M+H$) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
62A		18A	LC-MS (Methode 19): $R_t = 3.43$ min. MS (EI): $m/z = 1203$ $(M+H)^+$
63A		26A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.83$ min. MS (EI): $m/z = 1103$ $(M-HCl+H)^+$
64A		39A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.10$ min. MS (EI): $m/z = 919$ $(M+H)^+$

Beispiel 65A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



50 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A werden in einem Gemisch von 8 ml Methanol/Wasser (9:1) vorgelegt. Dazu gibt man 1 ml 1N Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend 80 mg (0.37 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 2 ml Methanol/Wasser (9:1). Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird zur Aufarbeitung mit 60 ml Ethylacetat und 30 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird einmal mit 0.1N Salzsäure gewaschen, getrocknet und im Vakuum einrotiert.

Ausbeute: 49 mg (79% d. Th.).

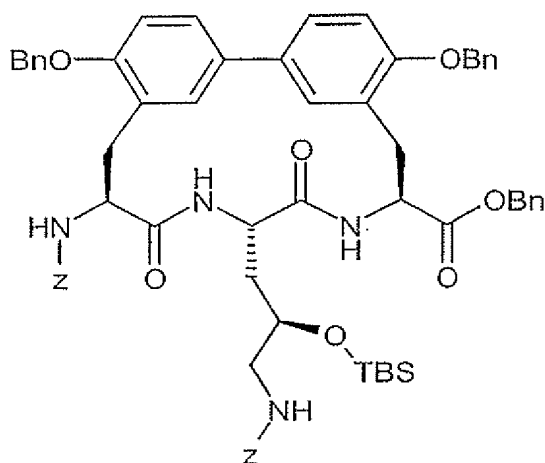
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.56$ min.

10 MS (EI): $m/z = 673$ ($M+H$)⁺.

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für $C_{33}H_{44}N_4O_{11}$ ($M+H$)⁺ 673.3079
gef. 673.3082.

Beispiel 66A

15 Benzyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



200 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A werden in 50 ml absolutem DMF gelöst und bei 0°C mit 210 mg (0.79 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilylester, 0.11 ml (0.79 mmol) Triethylamin und 20 mg (0.20 mmol) DMAP versetzt. Es wird 2 d bei RT gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Methylenchlorid wäscht man die Lösung vorsichtig mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 ml Wasser. Die organische Phase wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

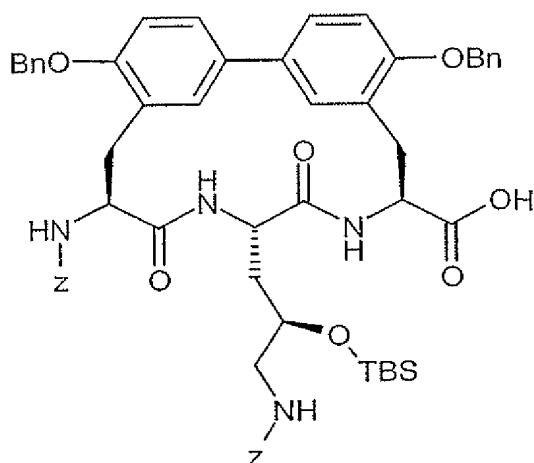
Ausbeute: 215 mg (96% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.43$ min.

10 MS (EI): $m/z = 1125$ ($M+H$)⁺

Beispiel 67A

(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



210 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 66A werden in 2 ml THF gelöst und mit je 1 ml Wasser und Methanol versetzt. Nach Zugabe von 13 mg (0.56 mmol) Lithiumhydroxid wird 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 30 ml Wasser verdünnt und durch
 5 Zugabe von 1N Salzsäure auf pH = 3 gestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

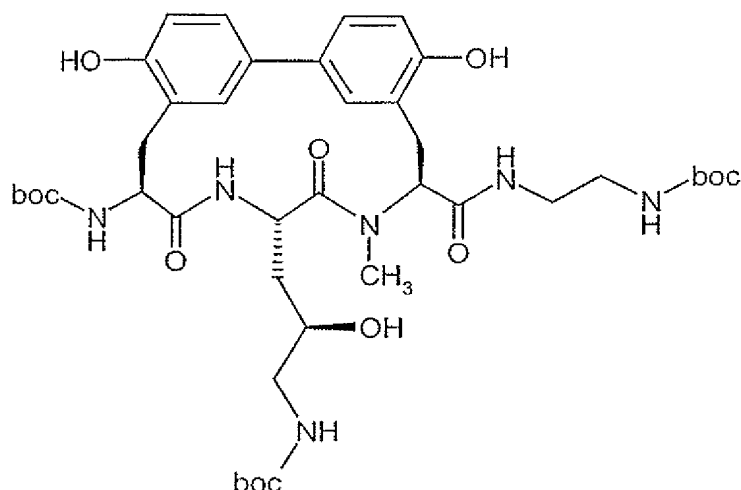
Ausbeute: 192 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.24$ min.

MS (EI): $m/z = 1135$ ($M+H$)⁺

10 **Beispiel 68A**

tert-Butyl-[(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)carbonyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropyl]carbamate



65 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52A und 18.2 mg (0.11 mmol) *tert*-Butyl-(2 aminoethyl)carbammat werden in 2 ml abs. DMF gelöst, im Eisbad gekühlt und mit 43.19 mg (0.11 mmol) HATU und 16.31 mg (0.13 mmol) Hünig-Base versetzt. Anschließend rührt man
 5 30 min bei RT nach, versetzt mit weiteren 36.62 mg (0.26 mmol) Hünig-Base und lässt über Nacht unter Rühren weiterreagieren. Man engt alles im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand mittels RP-HPLC (Acetonitril, Wasser).

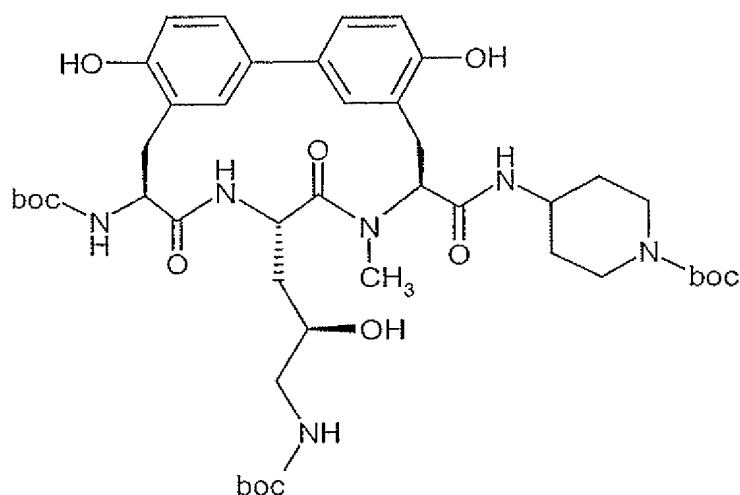
Ausbeute: 42 mg (54% d.Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.31$ min.

10 MS (ED): $m/z = 828$ ($M+H$)⁺

Beispiel 69A

tert-Butyl-4-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl} amino)piperidin-1-carboxylat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 20 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52A und 7 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat in 1 ml abs. DMF mit insgesamt 15.06 mg (0.12 mmol) Hünig-Base und 13.29 mg (0.03 mmol) HATU.

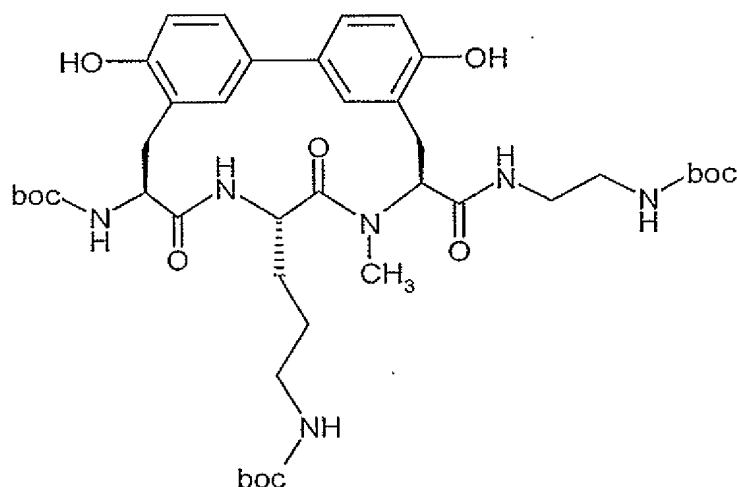
5 Ausbeute: 14 mg (55% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.24$ min.

MS (EI): $m/z = 868$ ($M+H$)⁺

Beispiel 70A

10 *tert*-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)carbonyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl)-propyl}carbamate



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 10 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 51A und 2.87 mg (0.02 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat in 1 ml abs. DMF mit insgesamt 7.71 mg (0.06 mmol) Hünig-Base und 4.43 mg (0.013 mmol) HATU.

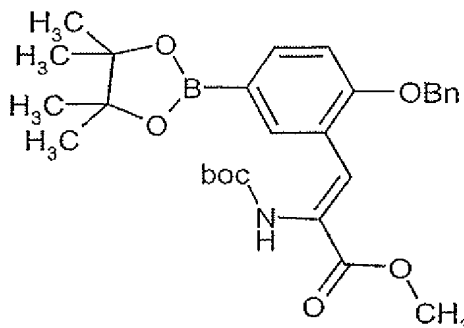
Ausbeute: 3.5 mg (29% d.Th.)

5 LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.37$ min.

MS (EI): $m/z = 812$ ($M+H$)⁺

Beispiel 71A

Methyl-(2Z)-3-[2-(benzyloxy)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat



10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 8A aus 1.0 g (2.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54A, 0.63 g (2.5 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 0.64 g (6.50 mmol) Kaliumacetat und 0.063 g (0.087 mmol, 0.04 Äquivalenten) Bis-(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid in 14 ml Dimethylsulfoxid.

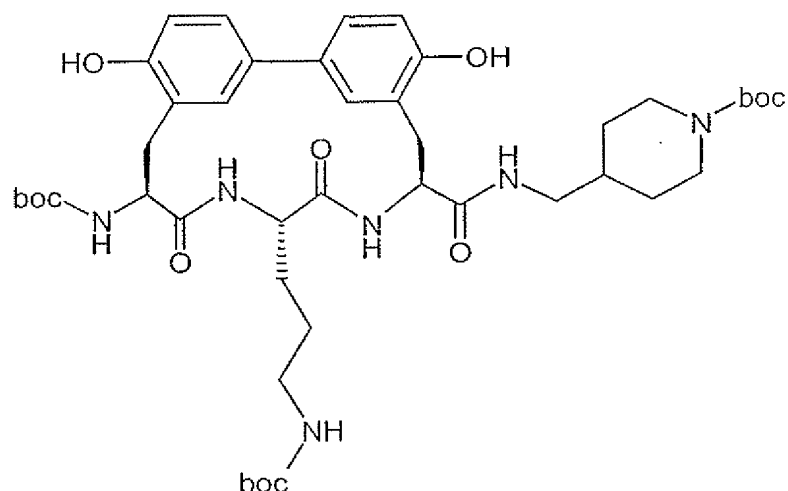
15 Ausbeute: 0.832 g (76% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.96$ min.

MS (EI): $m/z = 510$ ($M+H$)⁺

Beispiel 72A

20 *tert*-Butyl-4-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]-carbonyl)amino)-methyl]piperidin-1-carboxylat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 15 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 5.87 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-4-(aminomethyl)piperidin-1-carboxylat in 1 ml abs. DMF mit insgesamt 10.33 mg (0.01 ml; 0.08 mmol) Hünig-Base und 10.42 mg (0.03 mmol) HATU.

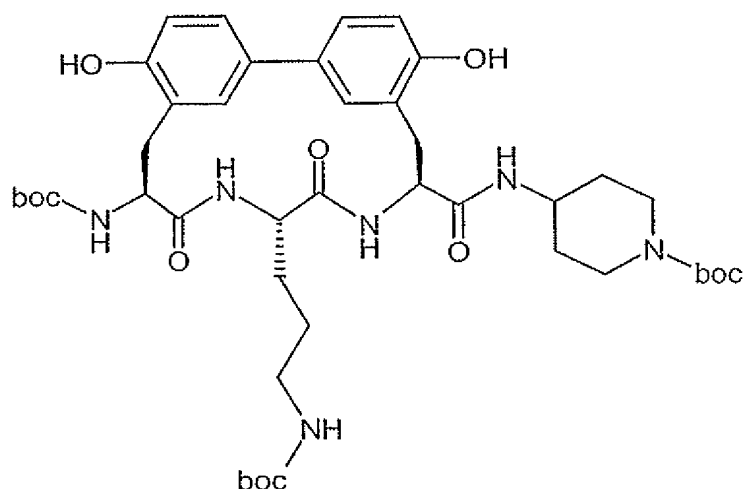
5 Ausbeute: 8 mg (38% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_1 = 2.27$ min.

MS (EI): $m/z = 852$ (M+H)⁺

Beispiel 73A

10 *tert*-Butyl-4-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]-carbonyl)amino)-piperidin-1-carboxylat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 15 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 5.49 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat in 1 ml abs. DMF mit insgesamt 10.33 mg (0.01 ml; 0.08 mmol) Hünig-Base und 10.42 mg (0.03 mmol) HATU.

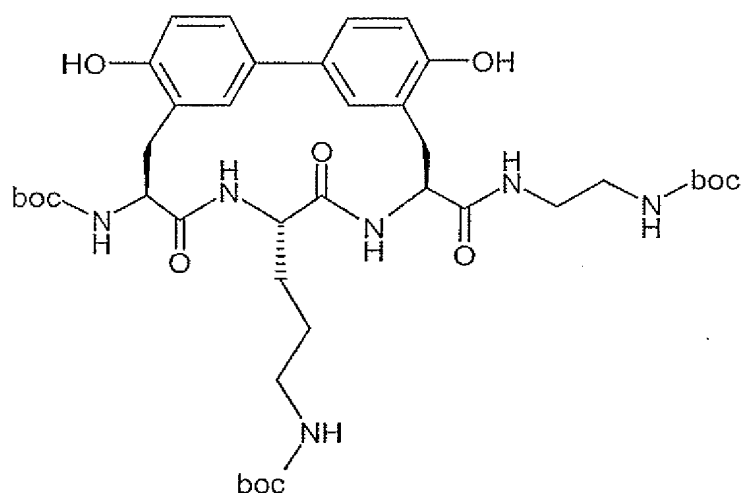
Ausbeute: 12 mg (56% d.Th.)

5 LC-MS (Methode 18): $R_t = 2.40$ min.

MS (EI): $m/z = 838$ ($M+H$)⁺

Beispiel 74A

tert-Butyl- {3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]ethyl)-amino)carbonyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-
10 henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-propyl} carbamat



620 mg (0.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 244.3 mg (1.52 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat werden in 10.5 ml abs. DMF gelöst, im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 292.3 mg (1.52 mmol) EDC und 40 mg (0.3 mmol) HOBt versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und fällt nach 2 h das Produkt durch Zugabe (kräftiges Rühren) von 200 ml Wasser. Man rührt 30 min nach und filtriert den Niederschlag ab. Man trocknet das Produkt im Hochvakuum.

15

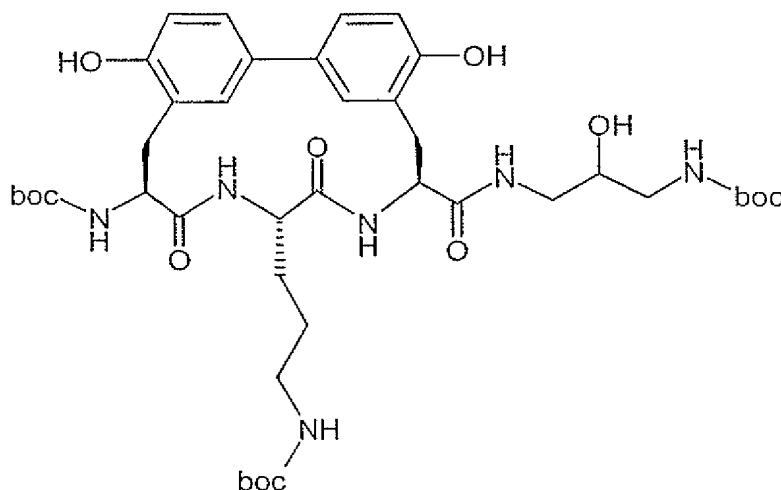
Ausbeute: 675 mg (85% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.12$ min.

20 MS (EI): $m/z = 798$ ($M+H$)⁺

Beispiel 75A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]2-hydroxypropyl)-amino)carbonyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-propyl} carbamat



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 15 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 5.21 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbammat in 1 ml abs. DMF mit insgesamt 10.33 mg (0.01 ml; 0.08 mmol) Hünig-Base und 10.42 mg (0.03 mmol) HATU.

Ausbeute: 10 mg (53% d.Th.)

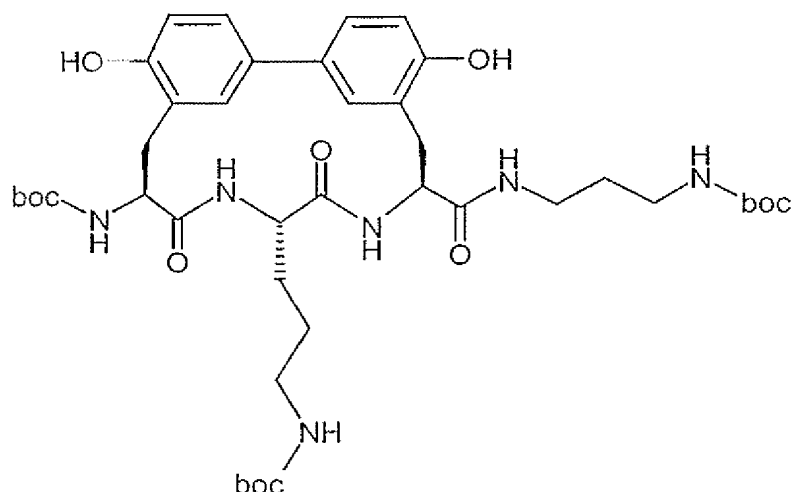
10 LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.23$ min.

MS (EI): $m/z = 828$ ($M+H$)⁺

Beispiel 76A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl)-amino)carbonyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-propyl} carbamat

15



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 15 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 4.78 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-(3-aminopropyl)carbammat in 1 ml abs. DMF mit insgesamt 10.33 mg (0.01 ml; 0.08 mmol) Hünig-Basis und 10.42 mg (0.03 mmol) HATU.

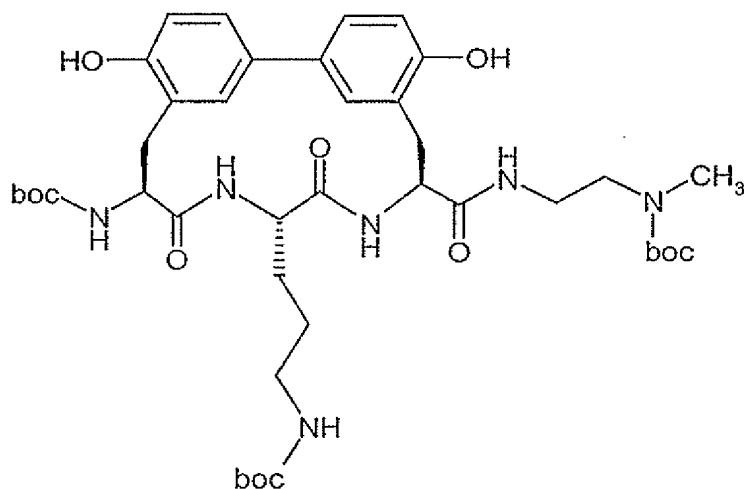
5 Ausbeute: 7.2 mg (37% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.16$ min.

MS (EI): $m/z = 812$ ($M+H$)⁺

Beispiel 77A

10 *tert*-Butyl-[2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]-carbonyl)amino)-ethyl]methylcarbammat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 15 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 4.78 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-(3-aminopropyl)-methylcarbammat in 1 ml abs. DMF mit insgesamt 10.33 mg (0.01 ml; 0.08 mmol) Hünig-Base und 10.42 mg (0.03 mmol) HATU.

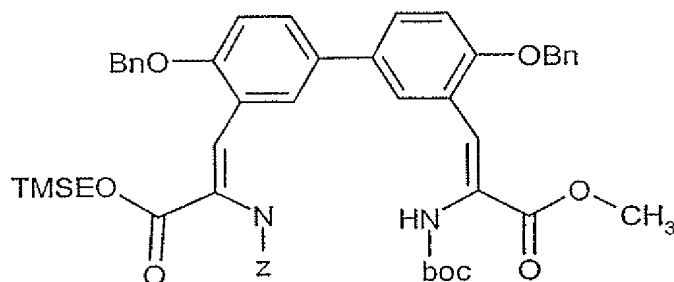
Ausbeute: 5.5 mg (29% d.Th.)

5 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.18$ min.

MS (EI): $m/z = 812$ ($M+H$)⁺

Beispiel 78A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*Z*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-(4,4'-bis(benzyl-oxy)-3'-{(1*Z*)-2-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl}-biphenyl-3-yl)acrylat



10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A aus 0.42 g (0.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 71A, 0.48 g (0.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A, 0.54 g (1.65 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.024 g (0.033 mmol, 0.04 Äquivalenten) Bis-(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid in 12 ml DMF.

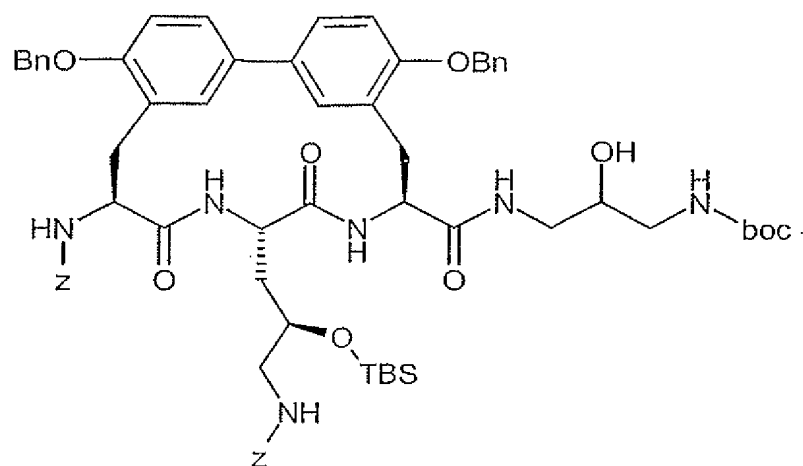
15 Ausbeute: 0.47 g (64% d. Th.)

HPLC (Methode 16): $R_t = 6.57$ min

MS (EI): $m/z = 886$ ($M+H$)⁺

Beispiel 79A

20 Benzyl-((2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]-amino]-8-[(3-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]-2-hydroxypropyl)amino)carbonyl]-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}propyl)carbammat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 60 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 67A und 12.1 mg (0.06 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)-carbammat in 4 ml abs. DM mit insgesamt 60 mg (0.08 ml; 0.46 mmol) Hünig-Base und 27.6 mg (0.07 mmol) HATU.

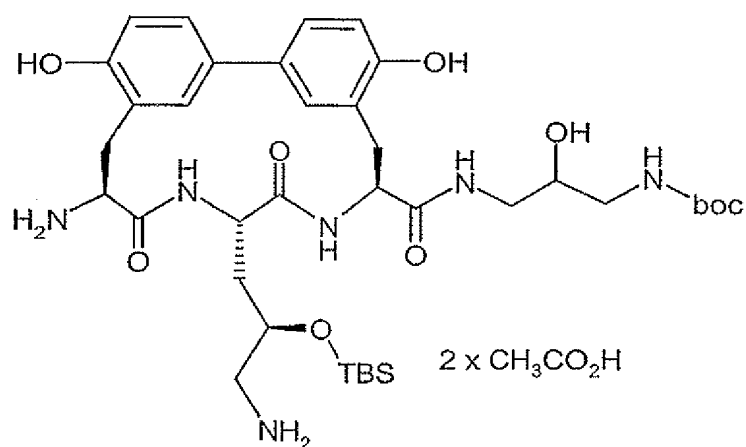
5 Ausbeute: 69 mg (98% d.Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.43$ min.

MS (EI): $m/z = 1207$ ($M+H$)⁺

Beispiel 80A

10 *tert*-Butyl [3-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-((2*R*)-3-amino-2-{{*tert*-butyl-(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}amino)-2-hydroxypropyl]carbammat-Di(hydroacetat)



69 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 79A werden in 30 ml Eisessig/Wasser/Ethanol = 4/1/1 gelöst, mit 20 mg Pd/C (10%-ig)-Katalysator versetzt und bei RT mit Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

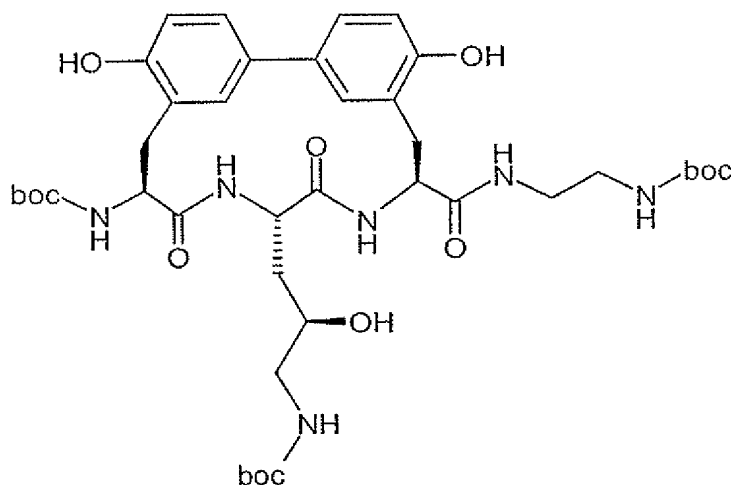
Ausbeute: 50 mg (quantitativ)

5 LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.58$ min.

MS (EI): $m/z = 879$ ($M+H$)⁺

Beispiel 81A

tert-Butyl-{(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)carbonyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl)-2-hydroxypropyl}carbamate



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 35 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 65A und 16.3 mg (0.1 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 3 ml abs. DMF mit insgesamt 15.3 mg (0.02 ml; 0.12 mmol) Hünig-Base und 19.3 mg (0.05 mmol) HATU.

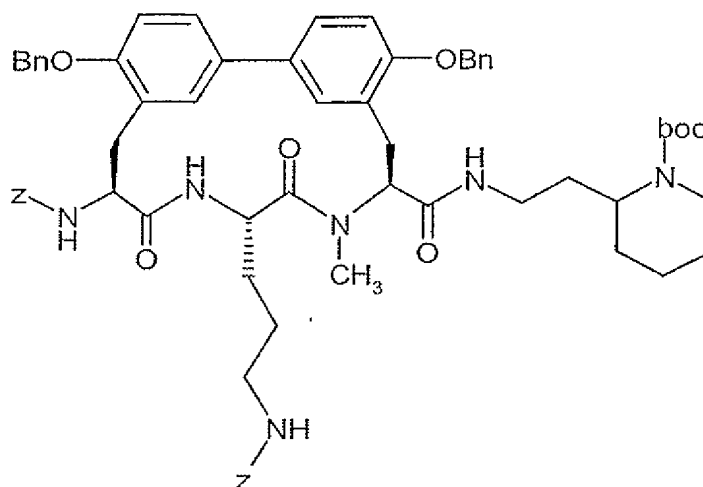
15 Ausbeute: 8 mg (29% d.Th.)

LC-MS (Methode 18): $R_t = 3.05$ min.

MS (EI): $m/z = 1015$ ($M+H$)⁺

Beispiel 82A

tert-Butyl-2-[2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-{{[(benzyloxy)carbonyl]-amino}-11-(3-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propyl)-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-amino)ethyl]piperidin-1-carboxylat



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 45 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48A und 12.3 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-2-(2-aminoethyl)piperidin-1-carboxylat in 5 ml abs. DMF mit insgesamt 50.6 mg (0.39 mmol) Hünig-Base und 23.3 mg (0.06 mmol) HATU.

Ausbeute: 46 mg (83% d.Th.)

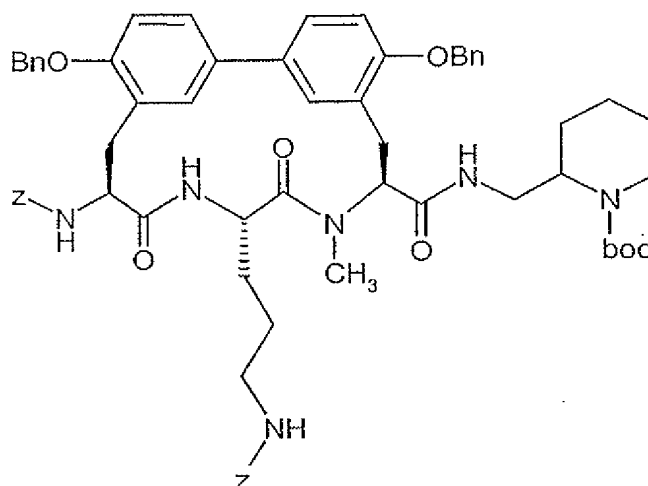
10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.26$ min.

MS (EI): $m/z = 1129$ ($M+H$)⁺

Beispiel 83A

tert-Butyl-2-[({[(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-{{[(benzyloxy)carbonyl]-amino}-11-(3-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propyl)-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-amino)methyl]piperidin-1-carboxylat

15



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 68A aus 45 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48A und 11.5 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-2-(aminomethyl)piperidin-1-carboxylat in 5 ml abs. DMF mit insgesamt 50.6 mg (0.39 mmol) Hünig-Base und 23.3 mg (0.06 mmol) HATU.

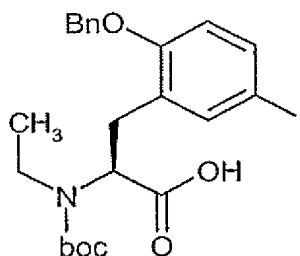
5 Ausbeute: 48 mg (88% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.22$ min.

MS (EI): $m/z = 1115$ ($M+H$)⁺

Beispiel 84A

2-(Benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-*N*-ethyl-*L*-phenylalanin



10

Unter Argonatmosphäre werden 1.0 g (2.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel (-)-6A in 40 ml THF gelöst, mit 241 mg (6.03 mmol) Natriumhydrid (60%ig Dispersion in Mineralöl), 1.0 g (6.03 mmol) Kaliumiodid und 1.29 ml (2509 mg; 16.1 mmol) Ethyliodid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Ansatz wird im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Essigsäureethylester aufgenommen, die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch mittels RP-HPLC (Laufmittel Acetonitril/Wasser Gradient) gereinigt.

15

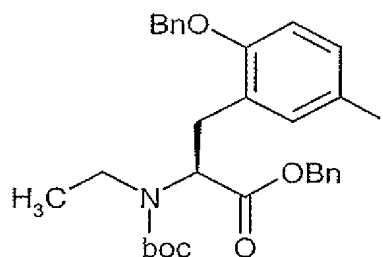
Ausbeute: 470 mg (44% d. Th.).

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.79$ min.

MS (EI): $m/z = 526$ ($M+H$)⁺

Beispiel 85A

5 Benzyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-*N*-ethyl-*L*-phenylalaninat



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 420 mg (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 84A, 9.77 mg (0.08 mmol) DMAP, 173 mg (1.6 mmol) Benzylalkohol und 184 mg (0.96 mmol) EDC in 8 ml Acetonitril.

10 Ausbeute: 375 mg (76% d. Th.)

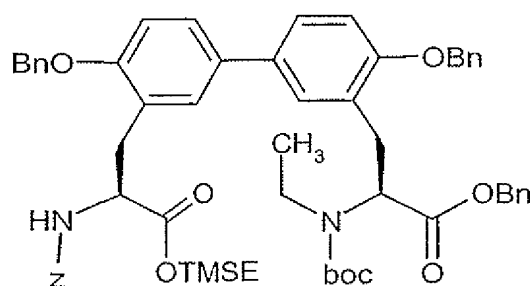
LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.26$ min.

MS (EI): $m/z = 616$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80$ (m, 3H), 1.4 (m, 9H) 2.75 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.15 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.25-7.5 (n.,
15 12H).

Beispiel 86A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxy-carbonyl-(2-*tert*-butoxycarbonyl-2-ethyl)amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester



- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A aus 343 mg (0.54 mmol) der Verbindung aus Beispiel 57A, 334 mg (0.54 mmol) der Verbindung aus Beispiel 85A, 354 mg (1.09 mmol) Cäsiumcarbonat und 40 mg (0.05 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid in 8 ml DMF unter Argonatmosphäre.

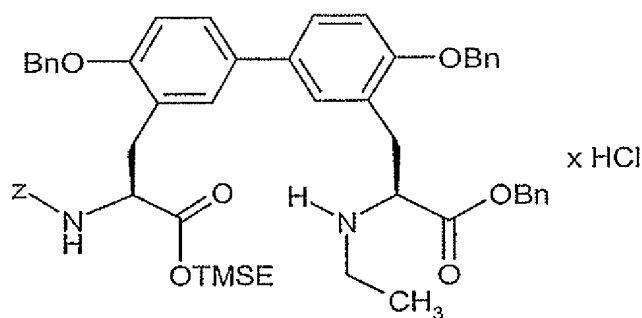
Ausbeute: 216 mg (40% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.54$ min.

MS (EI): $m/z = 893$ (M-boc+H)⁺

Beispiel 87A

- 10 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-2-ethylamino-ethyl-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester-Hydrochlorid



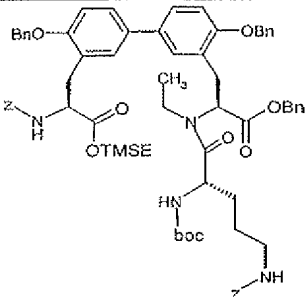
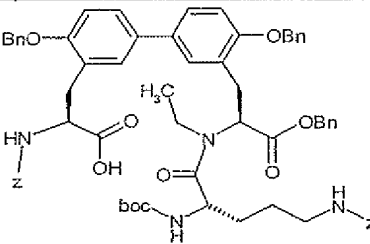
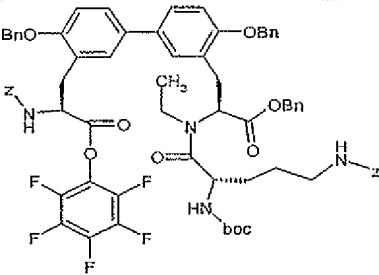
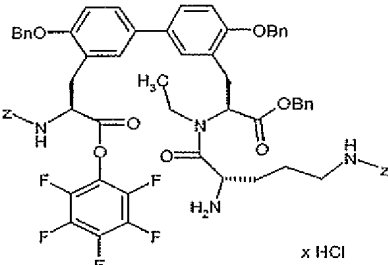
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 15A aus 210 mg (0.211 mmol) der Verbindung aus Beispiel 86A und 15 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung in 4 ml Dioxan.

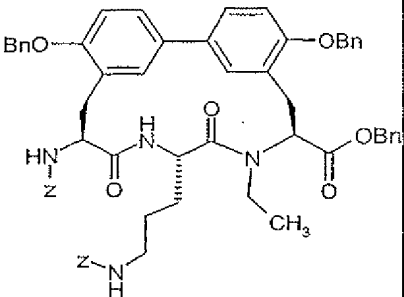
- 15 Ausbeute: quantitativ

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.01$ min.

MS (EI): $m/z = 893$ (M-HCl+H)⁺

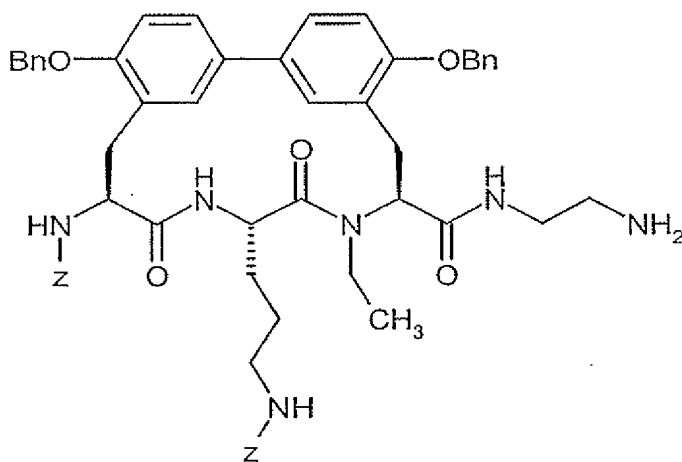
Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 88A bis 92A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
88A		16A mit <i>N</i> ^δ -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> ² -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -ornithin	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.63$ min. MS (EI): $m/z = 1241 (M+H)^+$
89A		17A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.38$ min. MS (EI): $m/z = 1149 (M+H)^+$
90A		18A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.58$ min. MS (EI): $m/z = 1315 (M+H)^+$
91A		26A	

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
92A		39A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.39$ min. MS (EI): $m/z = 931 (M+H)^+$

Beispiel 93A

Benzyl- {3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8- {[(2-aminoethyl)amino]carbonyl}-5,17-bis(benzyloxy)-14-
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-9-ethyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl} carbamat



16.5 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 92A werden in 270 µl Diethylamin gelöst. Nach
 Zugabe von 0.1 mg (10 mol%) Kaliumcyanid wird für 36 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit
 Essigsäureethylester versetzt, die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-
 10 Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

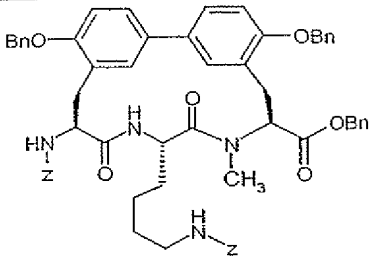
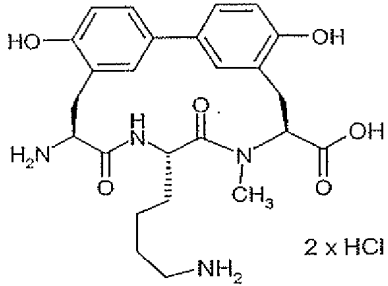
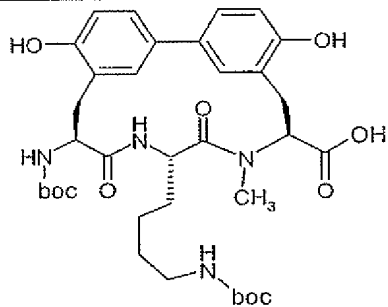
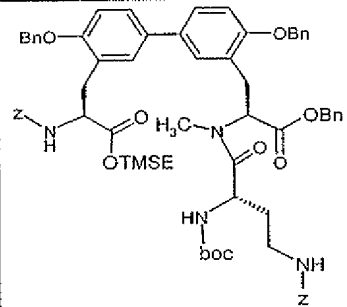
Ausbeute: 17.5 mg (88% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.33$ min.

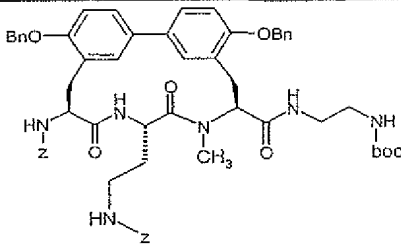
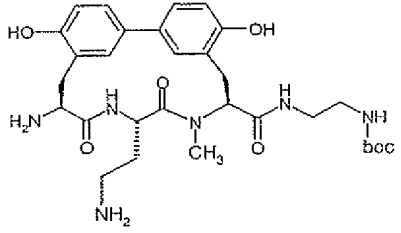
MS (EI): $m/z = 975 (M+H)^+$

Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 94A bis 108A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
94A		16A mit N^6 - [(Benzyloxy)- carbonyl]- N^2 -(<i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>L</i> -lysin	LC-MS (Methode 17): $R_t =$ 3.63 min. MS (EI): $m/z = 1241 (M+H)^+$
95A		17A	LC-MS (Methode 19): $R_t =$ 3.40 min. MS (EI): $m/z = 1141 (M+H)^+$
96A		18A	LC-MS (Methode 12): $R_t =$ 3.42 min. MS (EI): $m/z = 1307 (M+H)^+$
97A		26A	

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
98A		39A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.27$ min. MS (EI): $m/z = 1023$ (M+H) ⁺
99A		28A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.43$ min. MS (EI): $m/z = 485$ (M-2HCl+H) ⁺
100A		29A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 3.26$ min. MS (EI): $m/z = 685$ (M+H) ⁺
101A		16A mit (2S)-4- {[(Benzyloxy)- carbonyl]amino}- 2-[(tert- butoxycarbonyl)- amino]butansäure	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.65$ min. MS (EI): $m/z = 1213$ (M+H) ⁺

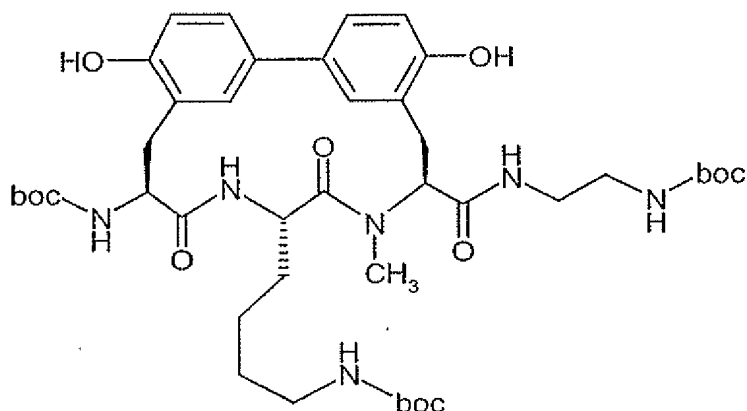
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
102A		17A	LC-MS (Methode 19): $R_t = 3.33$ min. MS (EI): $m/z = 1113$ (M+H) ⁺
103A		18A	LC-MS (Methode 19): $R_t = 3.52$ min. MS (EI): $m/z = 1279$ (M+H) ⁺
104A		26A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.83$ min. MS (EI): $m/z = 1179$ (M-HCl+H) ⁺
105A		39A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.40$ min. MS (EI): $m/z = 995$ (M+H) ⁺
106A		41A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.0$ min. MS (EI): $m/z = 905$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
107A		68A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.13$ min. MS (EI): $m/z = 1047 (M+H)^+$
108A		28A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.62$ min. MS (EI): $m/z = 598 (M+H)^+$

Beispiel 109A

tert-Butyl-[2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-

5 [14.3.1.1^{3,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}amino)ethyl]carbamate



Unter Argon werden 30 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 100A und 11.9 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 2 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 14.3 mg (0.07 mmol) EDC und 2 mg (0.01 mmol) HOBt zugegeben. Es wird

10 langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und

der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

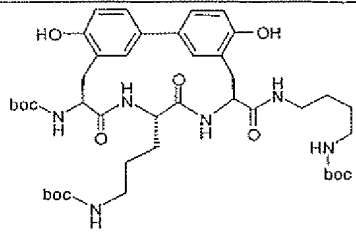
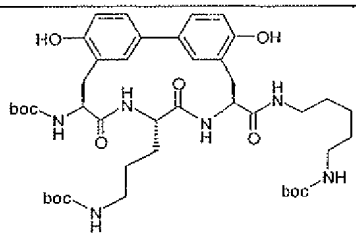
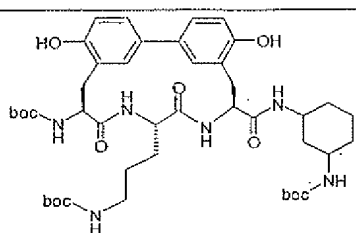
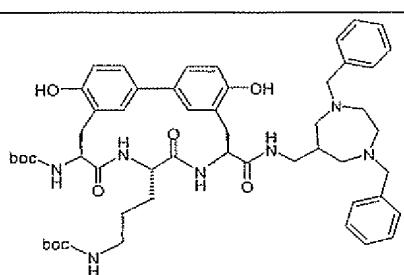
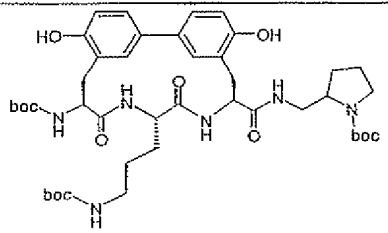
Ausbeute: 31.1 mg (64% d.Th.)

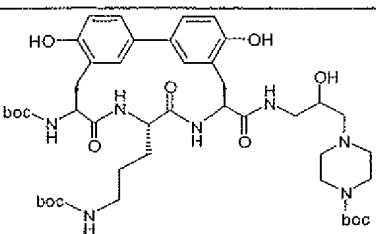
LC-MS (Methode 20): $R_t = 3.55$ min.

5 MS (EI): $m/z = 827$ (M+H)⁺

Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 110A bis 119A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

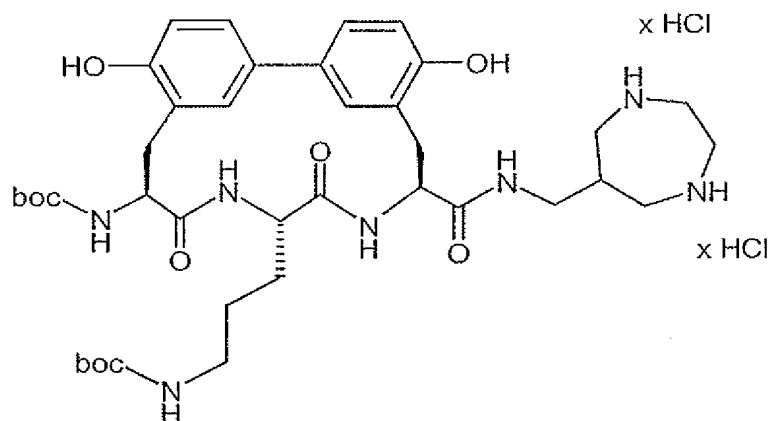
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
110A		109A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 3.60$ min. MS (EI): $m/z = 855$ (M+H) ⁺
111A		109A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.15$ min. MS (EI): $m/z = 857$ (M+H) ⁺
112A		109A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.5$ min. MS (EI): $m/z = 855$ (M+H) ⁺
113A		109A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.52$ min. MS (EI): $m/z = 853$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
114A		109A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.17$ min. MS (EI): $m/z = 827 (M+H)^+$
115A		109A	LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.43$ min. MS (EI): $m/z = 841 (M+H)^+$
116A		109A	LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.46$ min. MS (EI): $m/z = 853 (M+H)^+$
117A		109A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.12$ min. MS (EI): $m/z = 948 (M+H)^+$
118A		109A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.33$ min. MS (EI): $m/z = 839 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
119A		109A	LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.95$ min. MS (EI): $m/z = 898 (M+H)^+$

Beispiel 120A

tert-Butyl-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(1,4-diazepan-6-ylamino)-carbonyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl} carbamat-Dihydrochlorid



19.9 mg (0.021 mmol) der Verbindung aus Beispiel 117A werden in 4 ml Essigsäure / Ethanol / Wasser (4:1:1) suspendiert, mit 10 mg Pd/C-Katalysator (10%ig) versetzt und 1 h bei RT und Normaldruck hydriert. Man filtriert den Katalysator über einen Membranfilter ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Man versetzt mit 1 ml 0.1 N Salzsäure und dampft erneut zur Trockne ein.

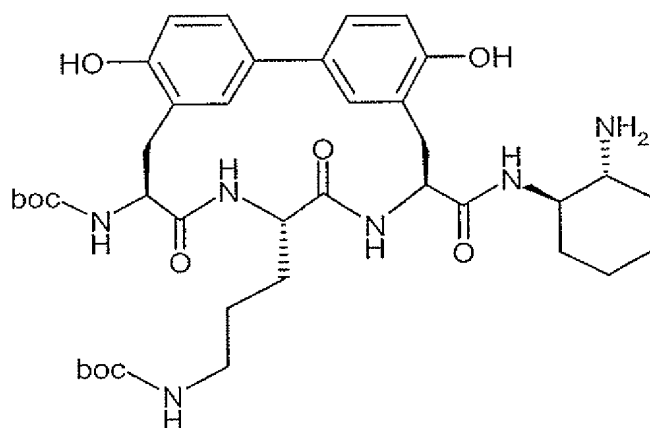
Ausbeute: 12 mg (68% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.31$ min.

MS (EI): $m/z = 767 (M-2HCl+H)^+$

Beispiel 121A

tert-Butyl-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-({[(1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl]amino}carbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosan-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate



5

- 40 mg (0.060 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und auf 0°C gekühlt. Nacheinander versetzt man mit 34 mg (0.13 mmol) 2-Chlor-1,3-dimethyl-2-imidazoliumhexafluorophosphat (CIP) und 14 mg (0.12 mmol) trans-1,2-Diaminocyclohexan. Nach 30 min versetzt man mit 4 mg (0.03 mmol) DMAP und 0.050 ml (40 mg, 0.30 mmol) Diisopropylethylamin, rührt für eine Stunde bei 0°C nach und engt die Rohlösung anschließend im Vakuum ein. Der Rückstand wird per HPLC (Laufmittel Acetonitril / Wasser Gradient) gereinigt.

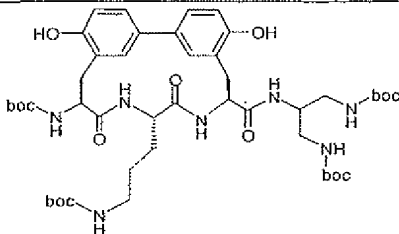
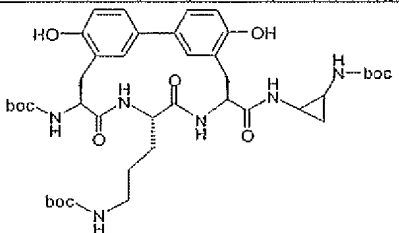
10

Ausbeute: 2 mg (4% d.Th.)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 3.27$ min.

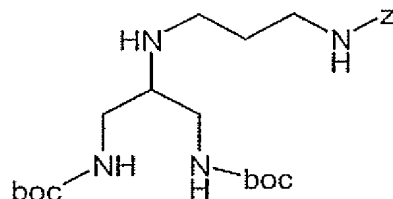
MS (EI): $m/z = 753$ ($M+H$)⁺

- 15 Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 122A und 123A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
122A		109A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.36$ min. MS (EI): $m/z = 928 (M+H)^+$
123A		109A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.34$ min. MS (EI): $m/z = 811 (M+H)^+$

Beispiel 124A

Benzyl- $\{3-[(2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl)ethyl]-amino\}$ propyl}carbamate.



5

310 mg (1.07 mmol) Di-*tert*-butyl-(2-aminopropan-1,3-diyl)biscarbamat und 222 mg (1.07 mmol) Benzyl-(3-oxopropyl)carbamate werden in 15 ml Dichloromethan gelöst. 334 mg (1.5 mmol) Natriumtriäcetoxyborhydrid werden hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird eingedampft und der Rückstand mittels präparative HPLC gereinigt.

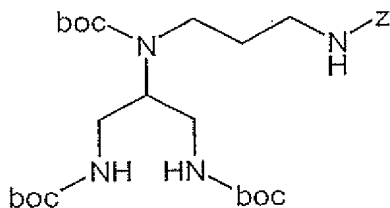
10 Ausbeute: 168 mg (38% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.76$ min.

MS (EI): $m/z = 481 (M+H)^+$.

Beispiel 125A

Benzyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl)ethyl)amino]propyl} carbamat



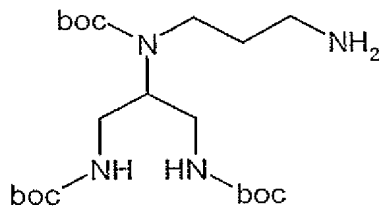
- 5 Zu einer Lösung von 168 mg (0.35 mmol) Benzyl-3-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)ethyl)amino]propyl} carbamat (Beispiel 124A) in 2 ml Acetonitril werden 0.55 ml einer 10%igen Triethylamin-Lösung in Acetonitril und 154 mg (0.70 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden bei 60°C gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 10 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.87$ min.

MS (EI): $m/z = 580$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 126A

Di-*tert*-butyl-2-[(3-aminopropyl)(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propan-1,3-diyl} biscarbamat



15

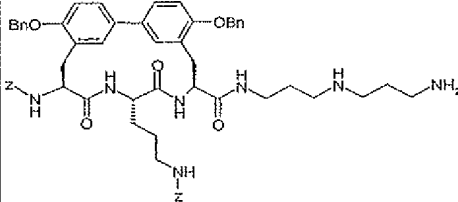
- Eine Lösung von 190 mg (0.327 mmol) Benzyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)ethyl)amino]propyl} carbamat (Beispiel 125A) in 50 ml Eisessig/Wasser/Ethanol (4/1/1) wird nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur
- 20 filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.71$ min.

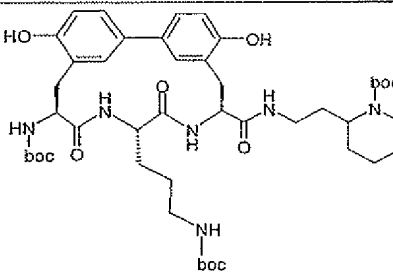
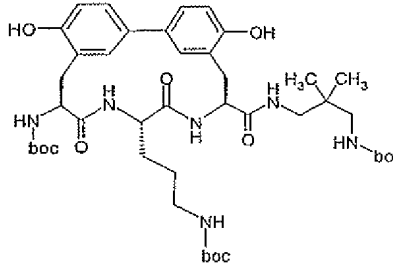
MS (EI): $m/z = 447$ ($M+H$)⁺.

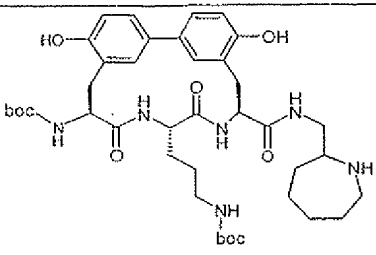
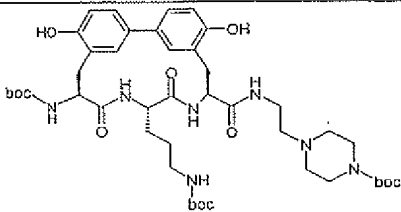
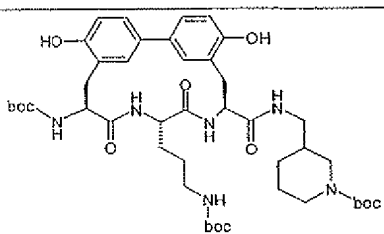
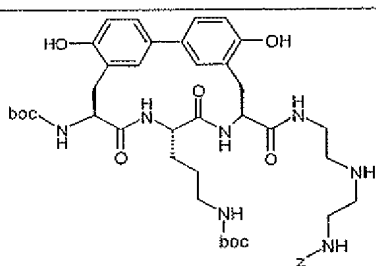
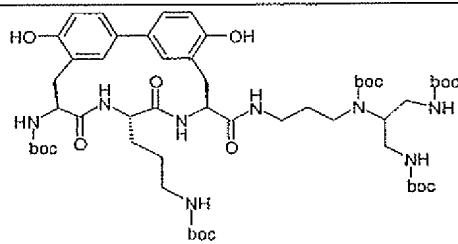
Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 93A wird das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 127A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
127A	27A und <i>N</i> -(3-Aminopropyl)-propan-1,3-diarnin		HPLC (Methode 1): $R_t = 4.97$ min. MS (EI): $m/z = 1018$ (M) ⁺

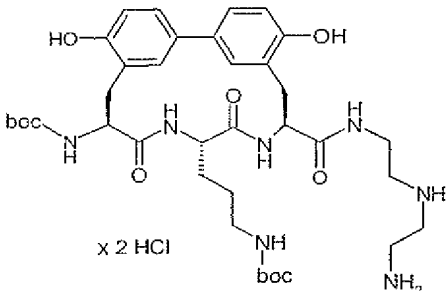
5

Analog zur Vorschrift des Beispiels 109A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 128A bis 134A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
128A	29A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.42$ min. MS (EI): $m/z = 867$ ($M+H$) ⁺ .
129A	29A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.49$ min. MS (EI): $m/z = 841$ ($M+H$) ⁺ .

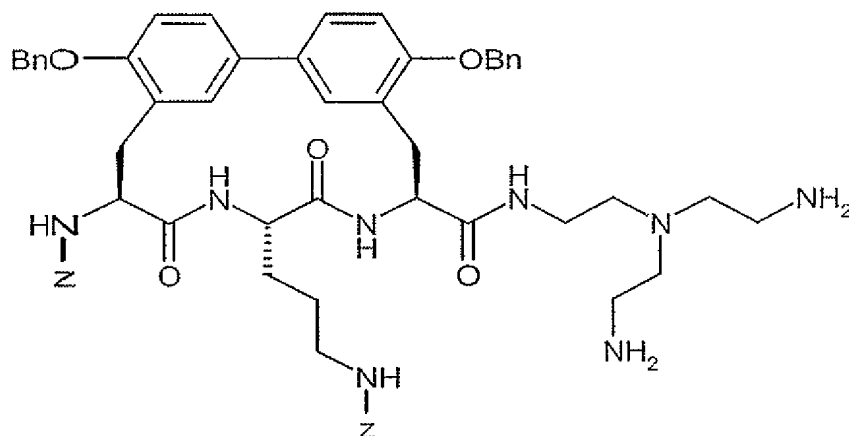
Bsp.- Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
130A	29A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.84$ min. MS (EI): $m/z = 767$ (M+H) ⁺
131A	29A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.01$ min. MS (EI): $m/z = 867$ (M-H) ⁺
132A	29A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.46$ min. MS (EI): $m/z = 851$ (M-H) ⁺
133A	29A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.84$ min. MS (EI): $m/z = 876$ (M+H) ⁺
134A	29A und 126A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.72$ min. MS (EI): $m/z = 1085$ (M+H) ⁺

Analog zur Vorschrift des Beispiels 120A wird das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 135A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
135A	133A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.37$ min. MS (EI): $m/z = 741 (M-2HCl+H)^+$

Beispiel 136A

Benzyloxy-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-8-[(2-aminomethyl)amino]ethyl]amino)carbonyl]-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl]carbamate



20 mg (0.02 mmol) 5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonyl-amino-11(*S*)-(3-benzyloxy-carboxylamino-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäurebenzylester (Beispiel 27A) werden in 489 mg (3.34 mmol) Tris-(2-aminomethyl)-amin gelöst und mit 0.2 mg Kaliumcyanid versetzt. Die resultierende Suspension wird durch Zugabe einiger Tropfen Dimethylformamid gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt mit 10 ml Wasser und filtriert vom ausgefallenen Niederschlag. Das Rohprodukt wird nach Trocknen im Vakuum erhalten.

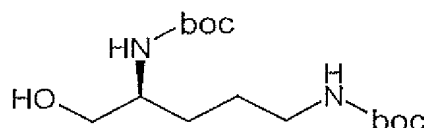
Ausbeute: 10 mg (48% d. Th.).

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.11$ min.

MS (EI): $m/z = 1034$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 137A

tert-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate



5

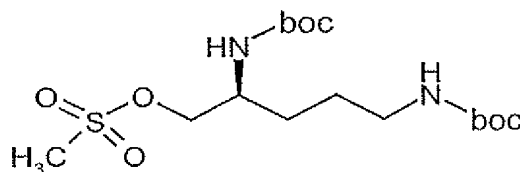
Eine Lösung von 300 mg (0.90 mmol) *N*²,*N*⁵-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 10 ml Tetrahydrofuran wird bei -10°C mit 91 mg (0.90 mmol) 4-Methylmorpholin und 98 mg (0.90 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt und 30 min gerührt. Bei dieser Temperatur werden 1.81 ml (1.81 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran
10 langsam zugetropft. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung gibt man vorsichtig 0.1 ml Wasser und 0.15 ml 4.5%ige Natriumhydroxid-Lösung hinzu und rührt weitere 3 h bei RT. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird
15 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 239 mg (83% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 319$ ($M+H$)⁺; 341 ($M+Na$)⁺.

Beispiel 138A

(2*S*)-2,5-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl-methansulfonat



20

Eine Lösung von 240 mg (0.75 mmol) *tert*-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate (Beispiel 137A) in 20 ml Dichlormethan wird mit 103 mg (0.90 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.21 ml (1.5 mmol) Triethylamin versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 0.1N Salzsäure gewaschen.

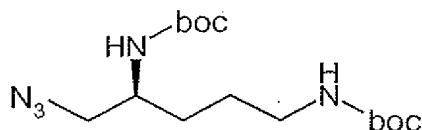
Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 218 mg (73% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 419 (M+Na)^+$.

5 **Beispiel 139A**

tert-Butyl-{(4*S*)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



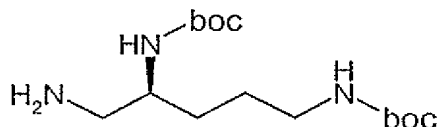
10 Eine Lösung von 218 mg (0.55 mmol) (2*S*)-2,5-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl-methansulfonat (Beispiel 138A) in 15 ml Dimethylformamid wird mit 36 mg (0.55 mmol) Natriumazid versetzt und 12 h bei 70°C gerührt. Ein Großteil des Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester verdünnt. Es wird mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 188 mg (99% d. Th.)

15 MS (ESI): $m/z = 344 (M+H)^+$.

Beispiel 140A

tert-Butyl-{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



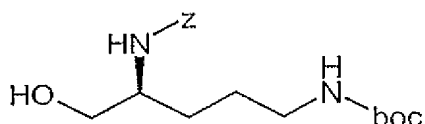
20 Eine Lösung von 188 mg (0.55 mmol) *tert*-Butyl-{(4*S*)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate (Beispiel 139A) in Ethanol wird nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 102 mg (59% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 318$ ($M+H$)⁺; 340 ($M+Na$)⁺.

Beispiel 141A

Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 137A aus 570 mg (1.56 mmol) *N*²-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*⁵-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 10 ml Tetrahydrofuran mit 157 mg (1.56 mmol) 4-Methylmorpholin, 169 mg (1.56 mmol) Chlorameisensäureethylester und 3.11 ml (3.11 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

10

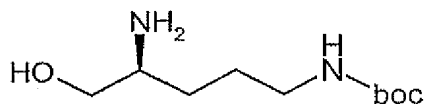
Ausbeute: 170 mg (31% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.88$ min.

MS (EI): $m/z = 353$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 142A

15 *tert*-Butyl-[(4*S*)-4-amino-5-hydroxypentyl]carbamate



20

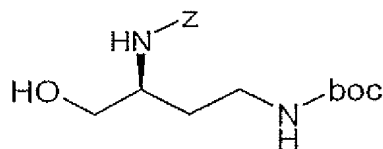
Eine Lösung von 169 mg (0.48 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate (Beispiel 141A) in 50 ml Ethanol wird nach Zugabe von 17 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 4 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 104 mg (99% d. Th.)

MS (DCI): $m/z = 219$ ($M+H$)⁺

Beispiel 143A

Benzyl-[(1*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)propyl]carbamate



- 5 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 137A aus 300 mg (0.85 mmol) (2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butancarbonsäure in 10 ml Tetrahydrofuran mit 86 mg (0.85 mmol) 4-Methylmorpholin, 92 mg (0.85 mmol) Chlorameisensäureethylester und 1.7 ml (1.70 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

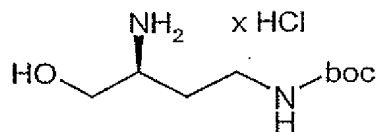
- 10 Ausbeute: 229 mg (80% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.83$ min.

MS (EI): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺; 239 ($M-C_5H_8O_2+H$)⁺.

Beispiel 144A

tert-Butyl-[(3*S*)-3-amino-4-hydroxybutyl]carbamate-Hydrochlorid



- 15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 142A aus 229 mg (0.68 mmol) Benzyl-[(1*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)propyl]carbamate (Beispiel 143A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 23 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Rohprodukt wird in 1 ml 1N Salzsäure gerührt und im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

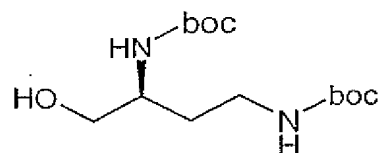
- 20

Ausbeute: 183 mg (90% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 205$ ($M-HCl+H$)⁺.

Beispiel 145A

tert-Butyl-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}carbamat



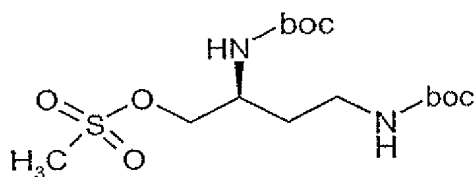
- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 137A aus 300 mg (0.60 mmol) (2*S*)-2,4-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure - *N*-Cyclohexylcyclohexanamin (1:1) in 10 ml Tetrahydrofuran mit 61 mg (0.60 mmol) 4-Methylmorpholin, 65 mg (0.60 mmol) Chlorameisensäureethylester und 1.2 ml (1.20 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 174 mg (95% d. Th.)

- 10 MS (ESI): $m/z = 305 (M+H)^+$.

Beispiel 146A

(2*S*)-2,4-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl-methansulfonat



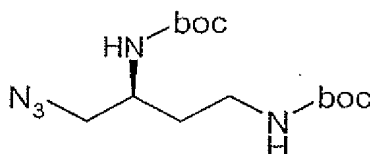
- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 138A aus 250 mg (0.81 mmol) *tert*-Butyl-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}carbamate (Beispiel 145A) in 20 ml Dichlormethan mit 110 mg (0.97 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.23 ml (1.6 mmol) Triethylamin. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 200 mg (64% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 383 (M+H)^+$; $400 (M+Na)^+$.

Beispiel 147A

tert-Butyl-{(3*S*)-4-azido-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate

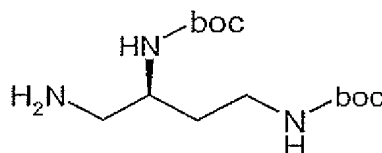


Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 139A aus 200 mg (0.52 mmol) (2*S*)-2,4-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl-methansulfonat (Beispiel 146A) in 15 ml Dimethylformamid mit 34 mg (0.52 mmol) Natriumazid. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 171 mg (99% d. Th.)

Beispiel 148A

tert-Butyl-{(3*S*)-4-amino-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate



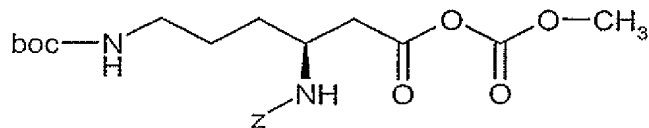
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 140A aus 171 mg (0.52 mmol) *tert*-Butyl-{(3*S*)-4-azido-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate (Beispiel 147A) in 10 ml Ethanol unter Zusatz von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 117 mg (75% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 304$ ($M+H$)⁺; 326 ($M+Na$)⁺.

Beispiel 149A

(3*S*)-3-{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoylmethylcarbonat

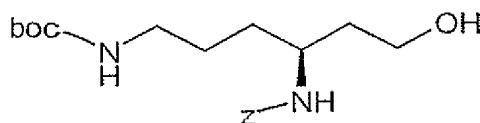


Unter Argon werden 2 g (5.26 mmol) (3*S*)-3-{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure und 0.56 g (5.73 mmol) Triethylamin in 30 ml THF gelöst und auf

0°C abgekühlt. Dazu gibt man 0.59 g (5.73 mmol) Methylchloroformiat und lässt 3 Stunden bei 0°C nachrühren. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird direkt umgesetzt.

Beispiel 150A

- 5 Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(2-hydroxyethyl)butyl]carbamate



- Das Filtrat von (3*S*)-3-[[[(Benzyl)oxy]carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoyl-methylcarbonat (Beispiel 149A) wird zu einer Suspension von 0.49 g (13.14 mmol) Natriumborhydrid in 0.6 ml Wasser bei 0°C tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung erwärmt sich langsam auf Raumtemperatur und wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird in Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wird zur Aufarbeitung mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

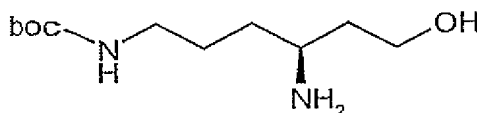
Ausbeute: 570 mg (30% d. Th.)

- 15 LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.09$ min.

MS (EI): $m/z = 367$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 151A

tert-Butyl-[(4*S*)-4-amino-6-hydroxyhexyl]carbamate



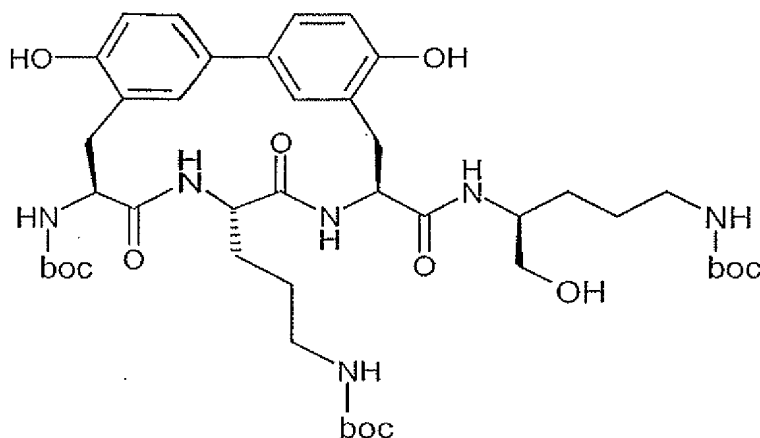
- 20 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 142A aus 620 mg (1.69 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(2-hydroxyethyl)butyl]carbamate (Beispiel 150A) in 60 ml Ethanol unter Zusatz von 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 370 mg (95% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.2-1.6 (m, 6H), 1.4 (s, 9H), 2.6-3.0 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.6 (br.s, 1H).

Beispiel 152A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-({[(1*R*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]amino} carbonyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl} carbamat



Unter Argon werden 50 mg (0.076 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 22 mg (0.10 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-4-amino-5-hydroxypentyl]carbamate (Beispiel 142A) in 1.0 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 19 mg (0.10 mmol) EDC und 3.1 mg (0.023 mmol) HOBT zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch an Silicagel gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Isopropanol 30:1 bis 10:1).

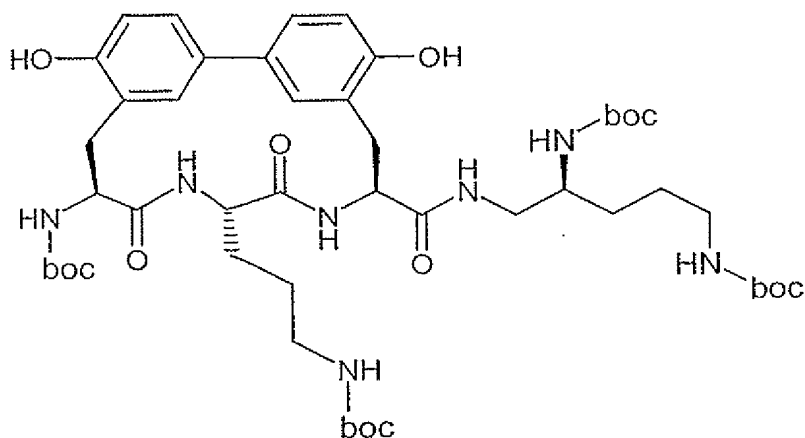
Ausbeute: 30 mg (47% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): R_t = 2.09 min.

MS (EI): m/z = 857 ($M+H$)⁺

Beispiel 153A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)-carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl} carbamat



Unter Argon werden 50 mg (0.076 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 32 mg (0.10 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate (Beispiel 140A) in 1.7 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 19 mg (0.10 mmol) EDC und
 5 3.1 mg (0.023 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch an Silicagel gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Isopropanol 30:1 bis 10:1).

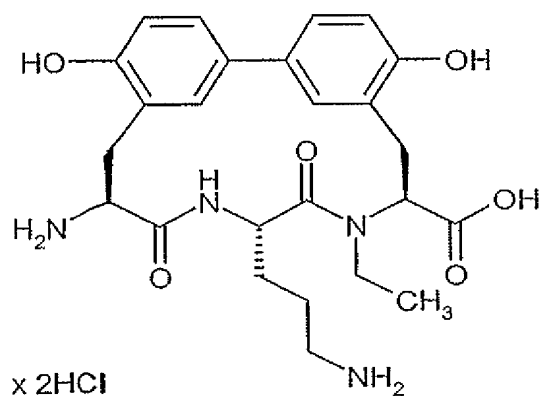
Ausbeute: 22 mg (30% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.36$ min.

MS (EI): $m/z = 956$ ($M+H$)⁺

Beispiel 154A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure Dihydrochlorid



930 mg (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 92A werden in 260 ml Eisessig/Wasser/Ethanol (4/1/1) suspendiert, mit 270 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgur dampft man das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und versetzt unter Rühren mit 36,5 ml 0.1N
5 Salzsäure. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

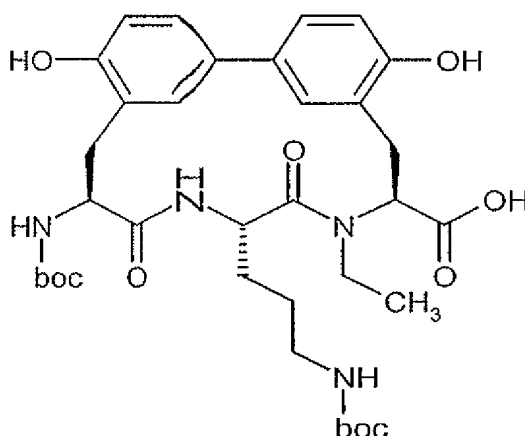
Ausbeute: 500 mg (98% d. Th.)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.45$ min.

MS (ESI): $m/z = 485$ (M-2HCl+H)⁺

Beispiel 155A

- 10 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



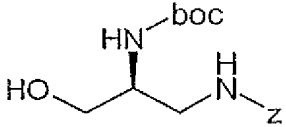
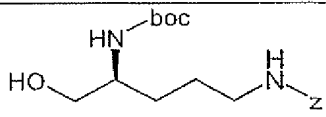
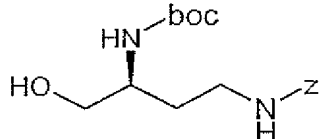
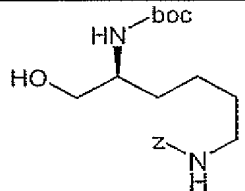
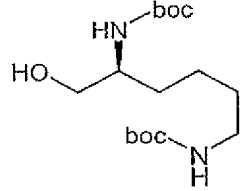
- 710 mg (1.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 154A werden in 15 ml Wasser und 6.5 ml (6.5
15 mmol) 1N Natronlauge gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 834 mg (3.82 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat, gelöst in 5.5 ml Methanol, versetzt. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet (Kontrolle mittels analytischer RP-HPLC, Laufmittel: Acetonitril/Wasser). Durch Zutropfen von 0.1N Salzsäure stellt man pH = 3 ein. Man extrahiert dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz
20 ein.

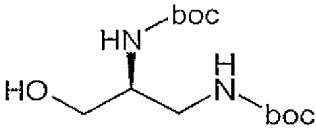
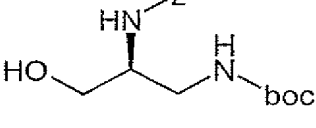
Ausbeute: 770 mg (88% d.Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.16$ min.

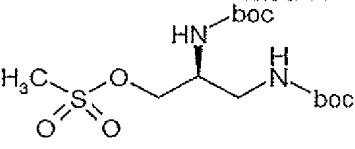
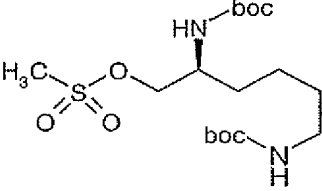
MS (ESI): $m/z = 685 (M+H)^+$

Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 137A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 156A bis 162A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
156A		3-([(Benzyloxy)-carbonyl]amino)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin	LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.79$ min. MS (EI): $m/z = 325 (M+H)^+$
157A		N^5 -[(Benzyloxy)-carbonyl]- N^2 -(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithin	LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.84$ min. MS (EI): $m/z = 353 (M+H)^+$
158A		(2S)-4-([(Benzyloxy)-carbonyl]amino)-2-[(tert-butoxycarbonyl)-amino]butan-carbonsäure	LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.83$ min. MS (EI): $m/z = 339 (M+H)^+$
159A		N^6 -[(Benzyloxy)-carbonyl]- N^2 -(tert-butoxycarbonyl)-L-lysine	LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.94$ min. MS (EI): $m/z = 367 (M+H)^+$
160A		N^2,N^6 -Bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysine	MS (ESI): $m/z = 333 (M+H)^+$

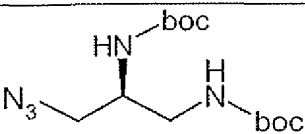
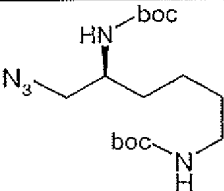
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
161A		<i>N</i> -(<i>tert</i> - Butoxycarbonyl)-3- [(<i>tert</i> - butoxycarbonyl)- amino]- <i>L</i> -alanin	MS (DCI): $m/z = 291 (M+H)^+$; 308 ($M+NH_4$) ⁺
162A		<i>N</i> -[(Benzyloxy)- carbonyl]-3-[(<i>tert</i> - butoxycarbonyl)- amino]- <i>L</i> -alanin	LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.98$ min. MS (EI): $m/z = 325 (M+H)^+$

Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 138A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 163A und 164A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

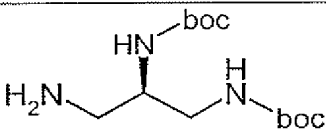
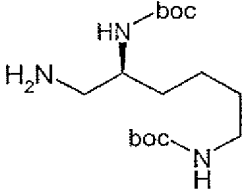
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
163A		Beispiel 161A	MS (ESI): $m/z = 369 (M+H)^+$
164A		Beispiel 160A	MS (ESI): $m/z = 428 (M+NH_4)^+$

5

Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 139A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 165A und 166A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
165A		Beispiel 163A	MS (ESI): m/z = 338 (M+Na) ⁺
166A		Beispiel 164A	MS (ESI): m/z = 358 (M+H) ⁺

Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 140A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 167A und 168A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
167A		Beispiel 165A	MS (ESI): m/z = 290 (M+H) ⁺
168A		Beispiel 166A	MS (ESI): m/z = 332 (M+H) ⁺

5

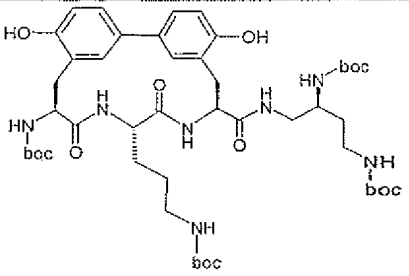
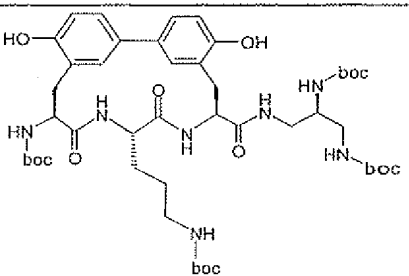
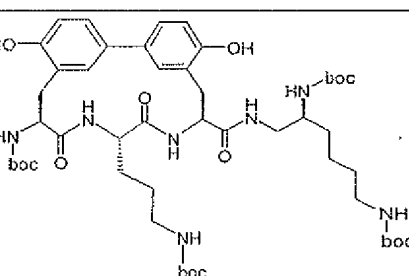
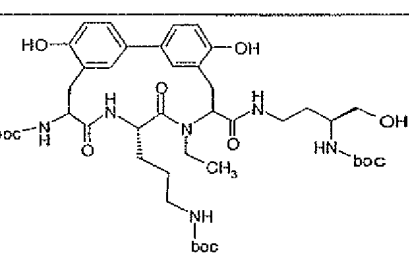
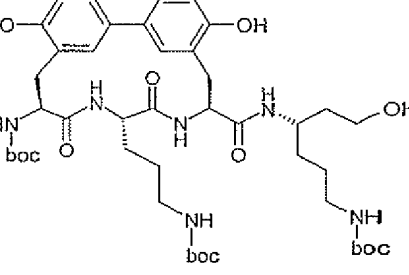
Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 142A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 169A bis 173A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
169A		Beispiel 156A	MS (DCI): m/z = 191 (M+H) ⁺
170A		Beispiel 157A	MS (DCI): m/z = 219 (M+H) ⁺
171A		Beispiel 158A	MS (DCI): m/z = 205 (M+H) ⁺
172A		Beispiel 159A	MS (ESI): m/z = 233 (M+H) ⁺
173A		Beispiel 162A	MS (DCI): m/z = 191 (M+H) ⁺

Analog zur Vorschrift des Beispiels 152A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 174A bis 185A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel- Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
174A	29A und 169A		LC-MS (Methode 17): R _t = 2.22 min. MS (EI): m/z = 829 (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
175A	29A und 170A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.21$ min. MS (EI): $m/z = 857 (M+H)^+$.
176A	29A und 171A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.99$ min. MS (EI): $m/z = 843 (M+H)^+$.
177A	29A und 172A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.25$ min. MS (EI): $m/z = 871 (M+H)^+$.
178A	29A und 144A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.04$ min. MS (EI): $m/z = 843 (M+H)^+$.
179A	29A und 173A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.03$ min. MS (EI): $m/z = 829 (M+H)^+$.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
180A	29A und 148A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.50$ min. MS (EI): $m/z = 942 (M+H)^+$.
181A	29A und 167A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.37$ min. MS (EI): $m/z = 928 (M+H)^+$.
182A	29A und 168A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.59$ min. MS (EI): $m/z = 970 (M+H)^+$.
183A	155A und 171A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.09$ min. MS (EI): $m/z = 871 (M+H)^+$.
184A	29A und 151A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.25$ min. MS (EI): $m/z = 871 (M+H)^+$.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
185A	29A und 191A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.24$ min. MS (EI): $m/z = 905 (M+H)^+$

Analog zur Vorschrift des Beispiels 120A wird das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 186A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
186A	185A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.71$ min. MS (EI): $m/z = 771 (M+H)^+$

- 5 Analog zu der angegebenen Vorschrift werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 187A bis 191A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Hergestellt analog Beispiel	Struktur	Analytische Daten
187A	137A		MS (ESI): $m/z = 319 (M+H)^+$.

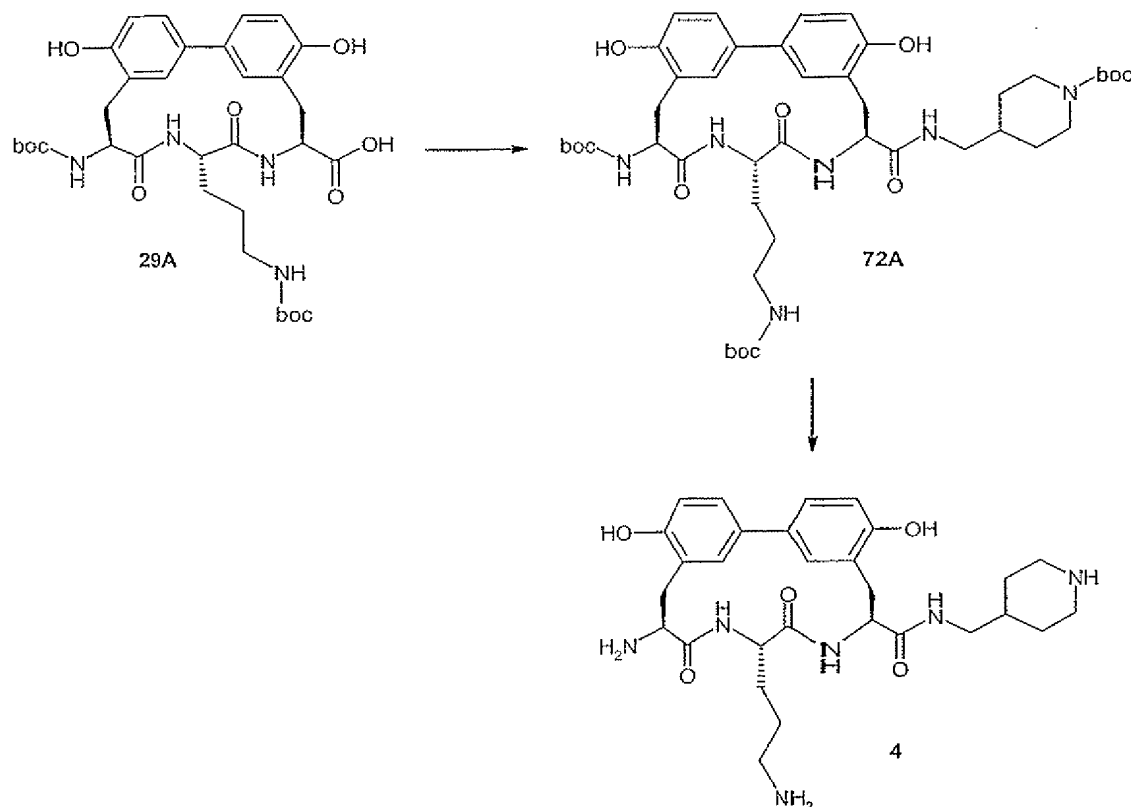
Beispiel-Nr.	Hergestellt analog Beispiel	Struktur	Analytische Daten
188A	138A aus Beispiel 187A		MS (DCI): $m/z = 414 (M+NH_4)^+$.
189A	139A aus Beispiel 188A		MS (DCI): $m/z = 361 (M+NH_4)^+$.
190A	140A aus Beispiel 189A		MS (ESI): $m/z = 318 (M+H)^+$.
191A	15A aus Beispiel 150A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.06$ min. MS (EI): $m/z = 267 (M-HCl+H)^+$

Analog zur Vorschrift des Beispiels 152A wird das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 192A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
192A	29A und 190A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.58$ min. MS (EI): $m/z = 956 (M+H)^+$

Ausführungsbeispiele

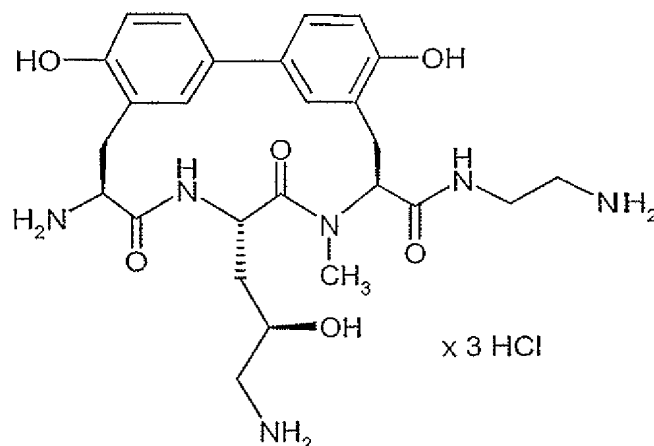
Die Synthese von Ausführungsbeispielen kann ausgehend von partiell geschützten Biphenomycin-Derivaten (wie z.B. 29A) erfolgen.



5

Beispiel 1

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



1 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 15 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 68A versetzt. Nach kurzer Zeit entfernt man das Eisbad und rührt eine Stunde bei RT nach. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und erhält das Produkt.

5 Ausbeute: 11 mg (94% d.Th.)

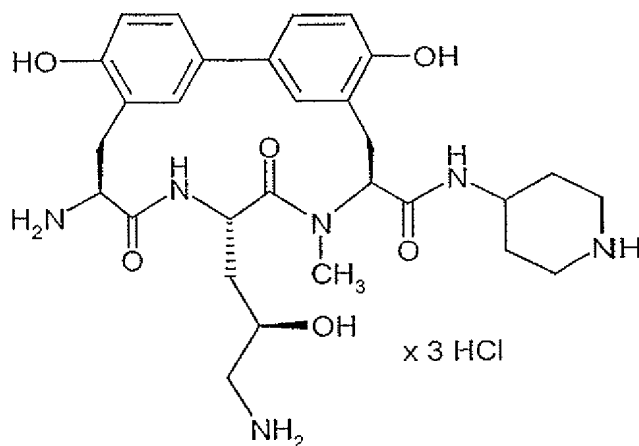
LC-MS (Methode 17): $R_t = 0.24$ min.

MS (EI): $m/z = 528$ ($M-3HCl+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, D₂O): $\delta = 1.97$ (m_c, 2H), 2.85 (m_c, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.96 – 3.32 (m, 6H), 3.41 – 3.60 (m, 3H), 3.65 (m_c, 1H), 3.73 (m_c, 1H), 3.94 (m_c, 1H), 4.42 (m_c, 1H), 5.08 (m_c, 1H), 5.62 (m_c, 1H), 6.88 (m_c, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.40 (m_c, 1H), 7.48 (m_c, 1H).

Beispiel 2

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-*N*-piperidin-4-yl-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus 14 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69A mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung.

Ausbeute: 10 mg (92% d.Th.)

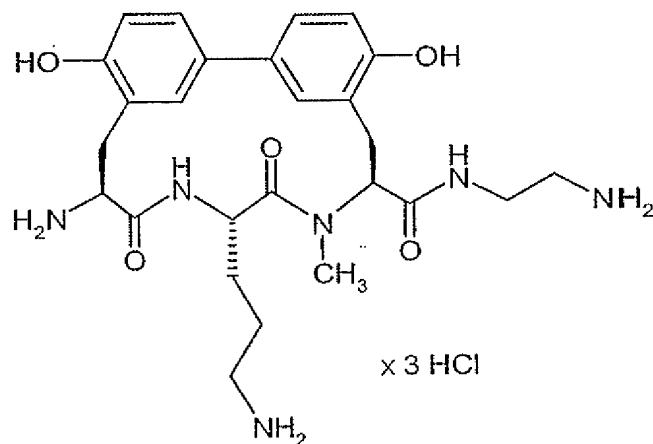
5 LC-MS (Methode 17): $R_t = 0.28$ min.

MS (EI): $m/z = 568$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 3

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatriene[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-

10 Trihydrochlorid



4 mg (0.005 mmol) der Verbindung aus Beispiel 70A werden mit 1 ml eiskalter 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung übergossen und eine Stunde gerührt, wobei die Temperatur auf RT ansteigt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 3 mg (98% d.Th.)

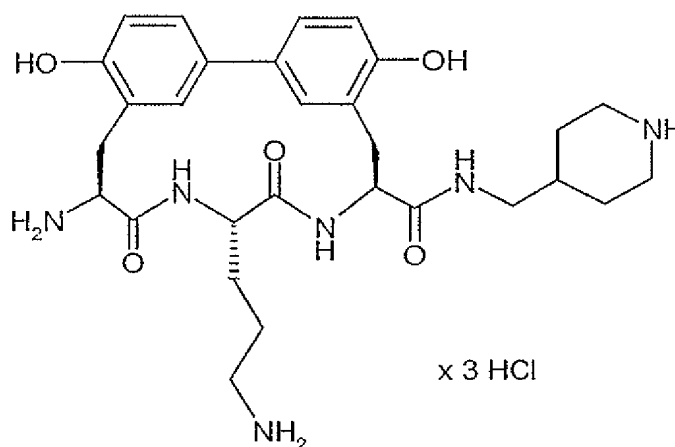
5 LC-MS (Methode 17): $R_t = 0.28$ min.

MS (EI): $m/z = 512$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 4

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-*N*-(piperidin-4-yl-methyl)-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-

10 Trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus 8 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 72A mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung.

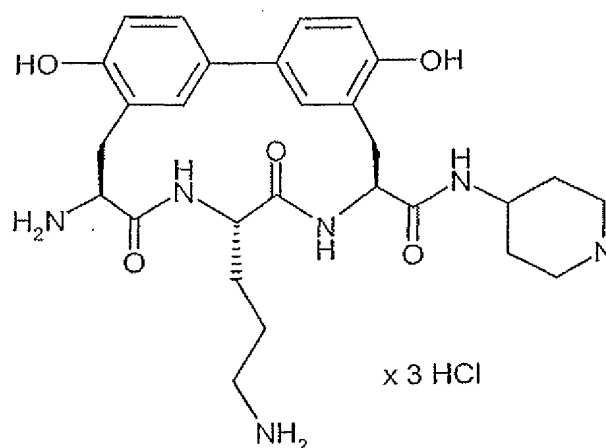
Ausbeute: 5 mg (73% d.Th.)

15 LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.22$ min.

MS (EI): $m/z = 552$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 5

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-*N*-piperidin-4-yl-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus 11 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 73A mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung.

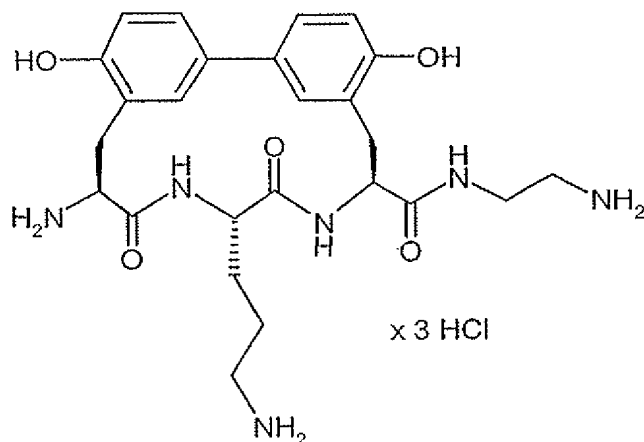
Ausbeute: 8.4 mg (99% d.Th.)

5 LC-MS (Methode 19): $R_t = 0.24$ min.

MS (EI): $m/z = 538$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 6

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



10

In 2 ml einer eisgekühlten 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gibt man 36.8 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 74A und rührt eine Stunde bei RT. Anschließend engt man im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Exsikkator (Diphosphorpentoxid) bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 29 mg (98% d.Th.)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.01$ min.

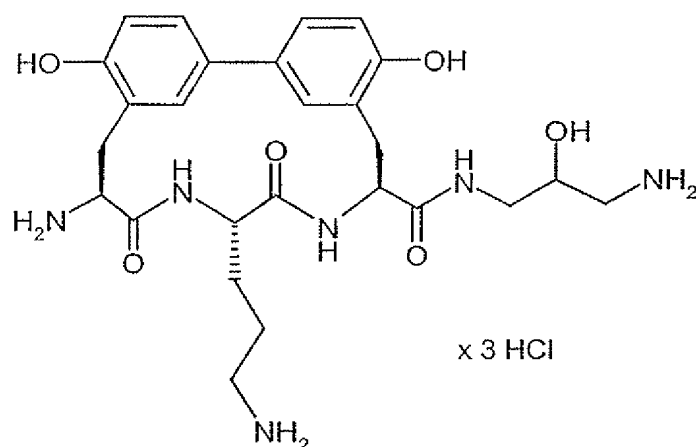
MS (EI): $m/z = 499$ ($M-3HCl+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, D₂O): $\delta = 1.52 - 1.92$ (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.03 (m, 1H),
 5 3.11 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.42 - 3.62 (m, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.7 (m, 1H, under D₂O), 4.77 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.42 (m, 1H).

Beispiel 7

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-

10 Trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus 10 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 75A mit 1.05 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung.

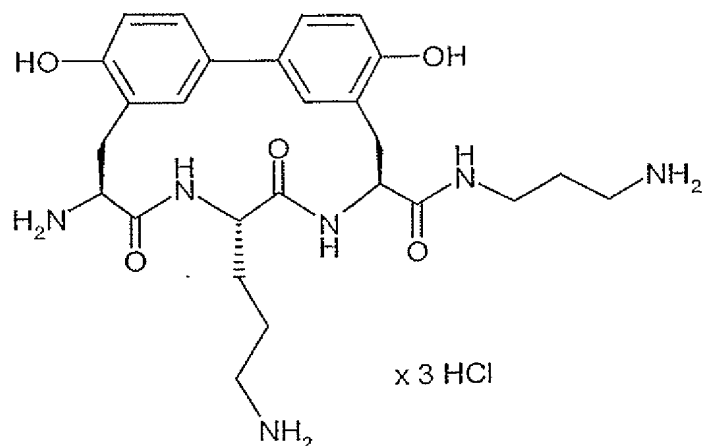
Ausbeute: 8 mg (quantitativ)

15 LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.23$ min.

MS (EI): $m/z = 528$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 8

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*,11-bis-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus 7.5 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 76A mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung.

Ausbeute: 5.8 mg (quantitativ)

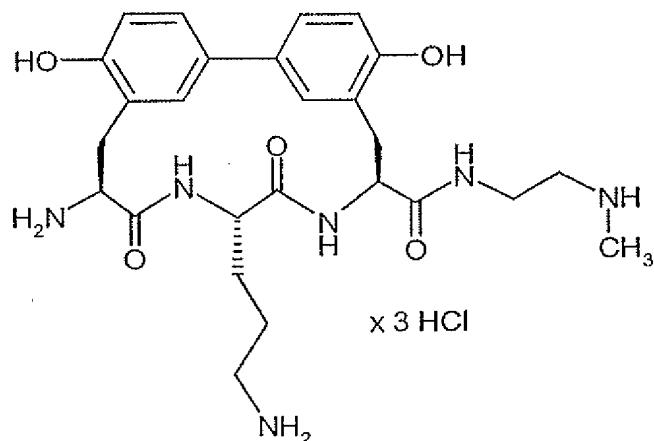
5 LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.22$ min.

MS (EI): $m/z = 512$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 9

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-*N*-[2-(methylamino)ethyl]-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-

10 Trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus 6 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 77A mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung.

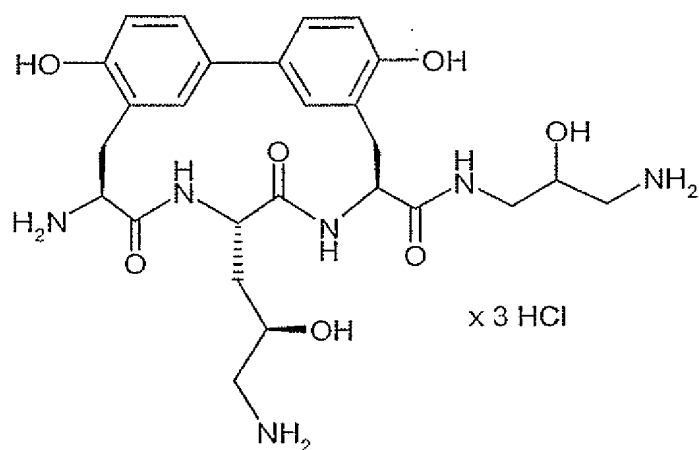
Ausbeute: 5 mg (quantitativ)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.22$ min.

MS (EI): $m/z = 512$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 10

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-*N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus 50 mg (0.057 mmol) der Verbindung aus Beispiel
10 80A mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung.

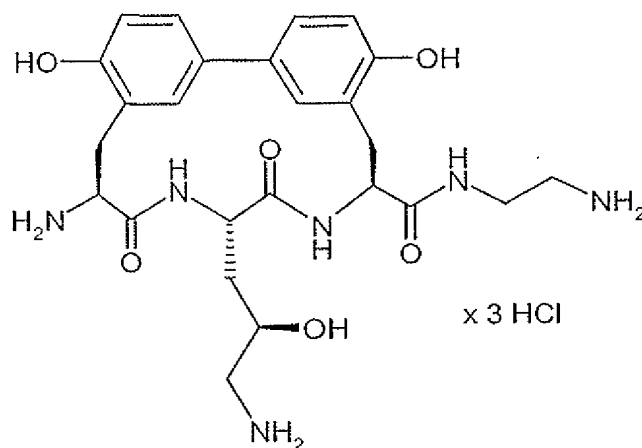
Ausbeute: 38 mg (99% d.Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 0.22$ min.

MS (EI): $m/z = 545$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 11

- 15 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



4.1 mg (0.005 mmol) der Verbindung aus Beispiel 81A werden in 2 ml einer eisgekühlten 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gegeben und eine Stunde bei RT gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Trocknen im Exsikkator (Diphosphorpentoxid) erhält man einen farblosen Rückstand.

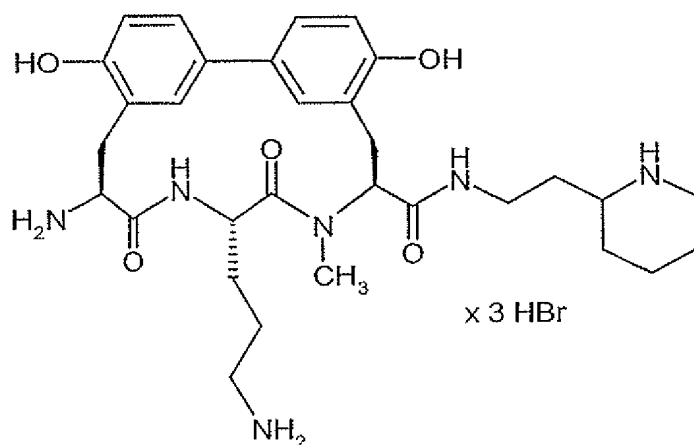
Ausbeute: 3.5 mg (99% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.22$ min.

MS (EI): $m/z = 515$ ($M-3HCl+H$)⁺

Beispiel 12

- 10 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-*N*-(2-piperidin-2-ylethyl)-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrobromid



46 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel S2A werden in 1 ml 33%iger Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure gelöst und 45 min bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt in Methanol ausgerührt und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt.

5 Ausbeute: 33 mg (98% d.Th.)

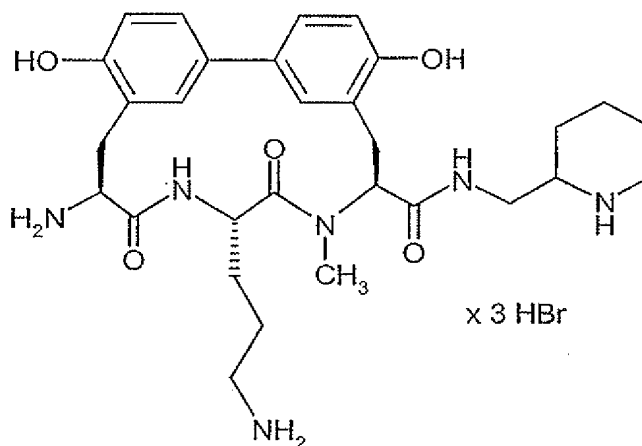
LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.27$ min.

MS (EI): $m/z = 581$ ($M-3HBr+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, D₂O): $\delta = 1.05 - 1.95$ (m, 12H), 2.75 - 3.45 (m, 13H), 3.55 (m_c, 1H), 4.45 (m_c, 1H), 4.92 (m_c, 1H), 5.60 (m_c, 1H), 6.88 (m_c, 2H), 6.95 (m_c, 1H), 7.04 (m_c, 1H), 7.38 (m_c, 1H), 7.48 (m_c, 1H).

Beispiel 13

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-*N*-(piperidin-2-ylmethyl)-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrobromid



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 14 aus 48 mg (0.043 mmol) der Verbindung aus Beispiel 83A mit 1 ml 33%iger Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure.

Ausbeute: 30 mg (86% d.Th.)

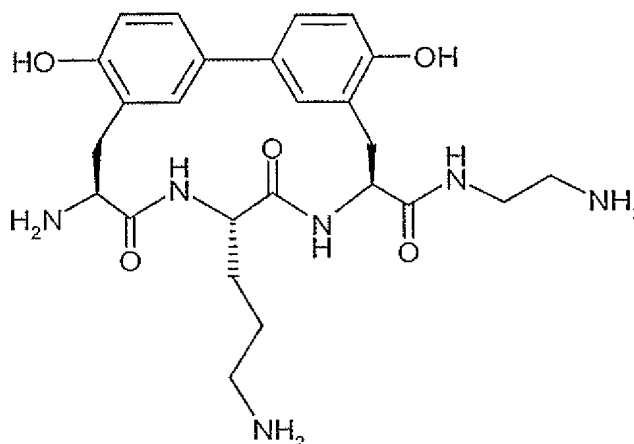
LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.27$ min.

20 MS (EI): $m/z = 567$ ($M-3HBr+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ = 1.35 – 1.95 (m, 10H), 2.86 (s, 3H), 2.8 – 3.5 (m, 10H), 3.55 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.48 (m, 1H).

Beispiel 14

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid



55 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 werden in 1 ml Wasser und 0.1 ml Diethylamin gelöst und durch präparative HPLC (Methode 21) in die freie Base überführt.

- 10 Ausbeute: 28 mg (62% d.Th.)

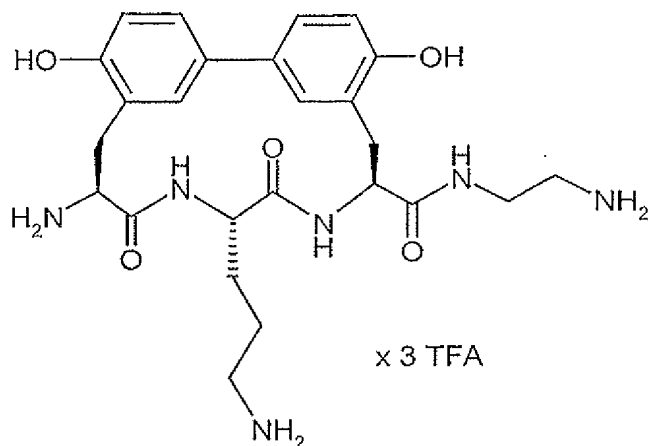
LC-MS (Methode 20): R_t = 2.01 min.

MS (EI): m/z = 499 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

- 15 NMR (400MHz, D_2O): δ = 1.52 – 1.92 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.42 – 3.62 (m, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.42 (m, 1H).

Beispiel 15

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Tris(hydrotrifluoracetat)



14 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 werden in 0.5 ml Dioxan gelöst, mit 11 μ l (0.14 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und 20 min bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt in Dioxan ausgerührt und das Lösungsmittel
5 erneut im Vakuum entfernt.

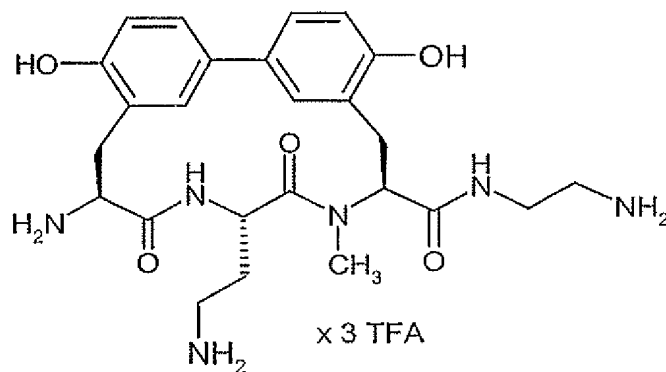
Ausbeute: 18 mg (62% d.Th.)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.89$ min.

MS (EI): $m/z = 499$ ($M-3TFA+H$)⁺

Beispiel 16

- 10 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*,11-bis(2-aminoethyl)-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Tris(hydrotri-fluoracetat)



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 3 aus 28 mg (0.047 mmol) der Verbindung aus Beispiel 108A mit 2 ml 4N Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung. Das Rohprodukt wird durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 1:3) gereinigt.

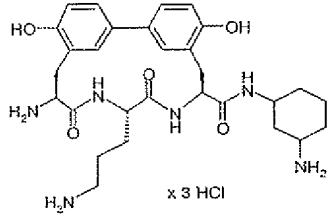
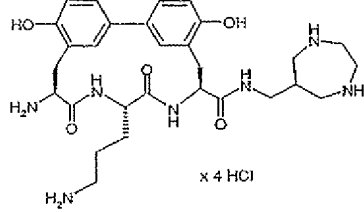
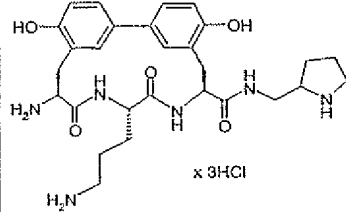
Ausbeute: 12 mg (30% d. Th.)

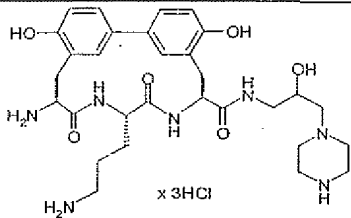
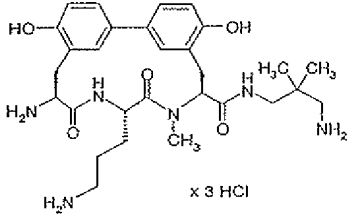
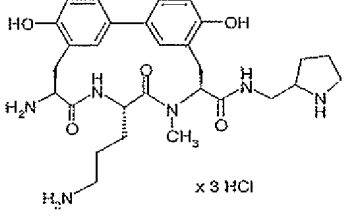
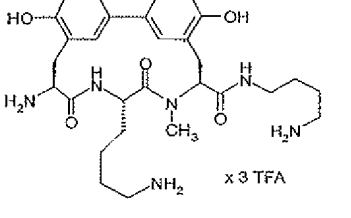
5 LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.92$ min.

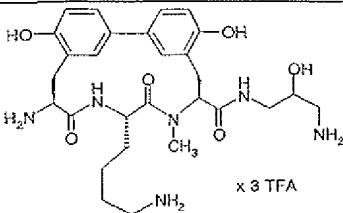
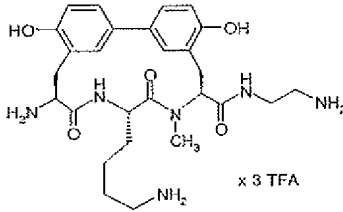
MS (EI): $m/z = 499$ (M-3TFA+H)⁺

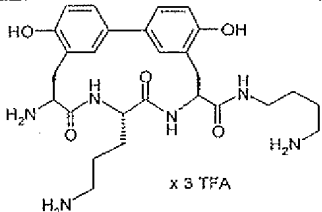
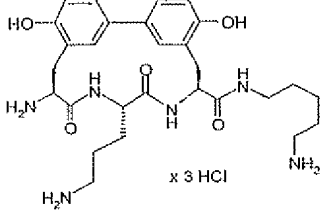
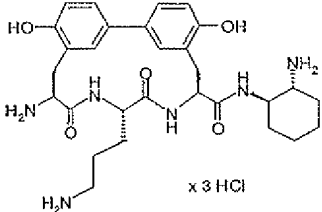
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 2.13$ (m_c, 1H), 2.27 (m_c, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.1 - 3.33 (m, 6H), 3.43 (m_c, 1H), 3.6 - 3.75 (m, 3H), 4.58 (m_c, 1H), 5.13 (m_c, 1H), 5.78 (m_c, 1H), 7.03 (m_c, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

10 Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 17 bis 28 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel	Analytische Daten
17		3 aus Beispiel 116A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.01$ min. MS (EI): $m/z = 553$ (M-3HCl+H) ⁺
18		3 aus Beispiel 120A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.02$ min. MS (EI): $m/z = 554$ (M-4HCl+H) ⁺
19		3 aus Beispiel 118A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.20$ min. MS (EI): $m/z = 539$ (M-3HCl+H) ⁺

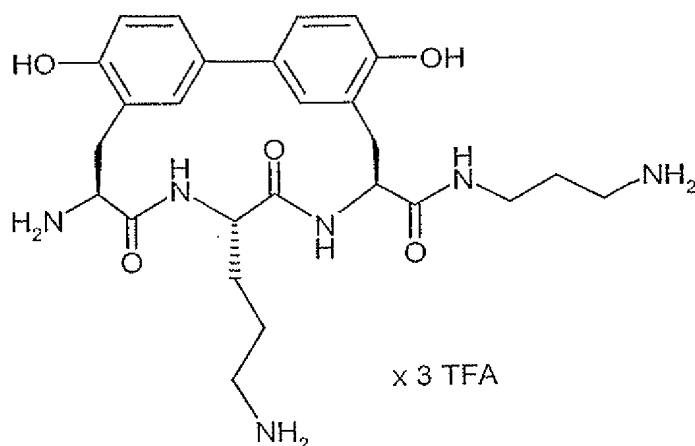
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel	Analytische Daten
20	 <p>x 3 HCl</p>	3 aus Beispiel 119A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.03$ min. MS (EI): $m/z = 598 (M-3HCl+H)^+$
21	 <p>x 3 HCl</p>	3 aus Beispiel 112A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.16$ min. MS (EI): $m/z = 555 (M-3HCl+H)^+$
22	 <p>x 3 HCl</p>	3 aus Beispiel 113A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.11$ min. MS (EI): $m/z = 553 (M-3HCl+H)^+$
23	 <p>x 3 TFA</p>	16 aus Beispiel 110A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.19$ min. MS (EI): $m/z = 555 (M-3TFA+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.4$ (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 2.7-3.35 (m, 13H), 3.55 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.48 (d, 1H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel	Analytische Daten
24		16 aus Beispiel 111A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.18$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 557 (M-3TFA+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.4$ (m_c, 2H), 1.5-1.7 (m_c, 3H), 1.78 (m_c, 1H), 2.75-3.45 (m, 12H), 3.55 (m_c, 1H), 3.95 (m_c, 1H), 4.43 (m_c, 1H), 4.88 (m_c, 1H), 5.65 (m_c, 1H), 6.88 (m_c, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (d, 1H).</p>
25		16 aus Beispiel 109A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.13$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 527 (M-3TFA+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.27$ (m_c, 2H), 1.4-1.6 (m_c, 3H), 1.7 (m_c, 1H), 2.7-3.05 (m, 9H), 3.17 (m_c, 1H), 3.3-3.5 (m, 3H), 4.30 (m_c, 1H), 4.75 (m_c, 1H), 5.52 (m_c, 1H), 6.67 (m_c, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.37 (d, 1H).</p>

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel	Analytische Daten
26	 <p>x 3 TFA</p>	16 aus Beispiel 114A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.09$ min. MS (EI): $m/z = 527 (M-3TFA+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.45-1.85$ (m_c , 8H), $2.8-3.07$ (m , 6H), 3.15 (m_c , 2H), 3.28 (m_c , 1H), 3.55 (m_c , 1H), 4.42 (m_c , 1H), $4.7-4.8$ (m , 2H unter D_2O -Signal), 6.89 (m_c , 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).
27	 <p>x 3 HCl</p>	3 aus Beispiel 115A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.16$ min. MS (EI): $m/z = 541 (M-3HCl+H)^+$
28	 <p>x 3 HCl</p>	3 aus Beispiel 121A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.19$ min. MS (EI): $m/z = 553 (M-3HCl+H)^+$

Beispiel 29

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*,11-bis-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Tris(hydrotrifluoracetat)



16.3 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 werden durch präparative HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 1:3) in das Tris(hydrotri-fluoracetat) überführt.

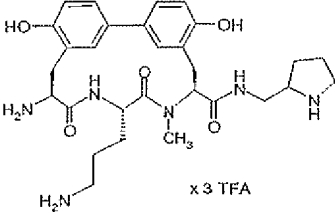
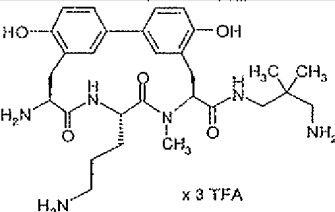
5 Ausbeute: 10.4 mg (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.93$ min.

MS (EI): $m/z = 513$ ($M-3TFA+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m_c, 6H), 2.7-3.1 (m, 6H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.35 (m_c, 1H), 3.55 (m_c, 1H), 4.42 (m_c, 1H), 4.7-4.8 (m, 2H unter D₂O-Signal), 6.89 (m_c, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

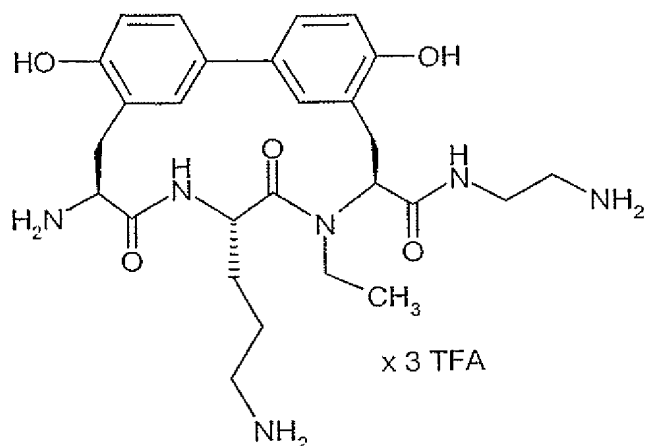
Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 30 und 31 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel	Analytische Daten
30		29 aus Beispiel 22	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.25$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 553$ (M-3TFA+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.6$-1.75 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 3H), 2.15 (m_c, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.95 (m_c, 2H), 3.07 (m_c, 2H), 3.2-3.35 (m, 3H), 3.43-3.6 (m, 3H), 3.72 (m_c, 1H), 4.45 (m_c, 1H), 4.92 (m_c, 1H), 5.65 (m_c, 1H), 6.88 (m_c, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).</p>
31		29 aus Beispiel 21	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.35$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 555$ (M-3TFA+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 0.94$ (s, 6H), 1.6-1.75 (m, 3H), 1.85 (m_c, 1H), 2.75 (m_c, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.93 (m_c, 2H), 3.0-3.17 (m, 3H), 3.2-3.35 (m, 2H), 3.56 (m_c, 1H), 4.45 (m_c, 1H), 4.92 (m_c, 1H), 5.67 (m_c, 1H), 6.9 (m_c, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).</p>

Beispiel 32

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-

5 Tris(hydrotrifluoracetat)



- 17 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 93A werden in 5 ml Eisessig / Wasser / Tetrahydrofuran (4:1:1) suspendiert, mit 5 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und für 1 Tag bei RT unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über einen Membranfilter abgetrennt und das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0,2% wässrige Trifluoressigsäure 1:3) gereinigt.

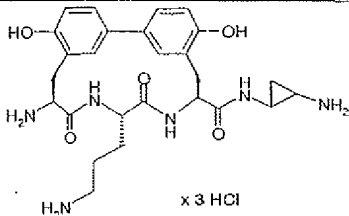
Ausbeute: 6 mg (39% d. Th.)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.0$ min

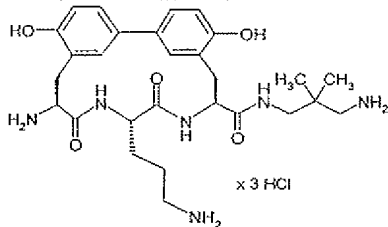
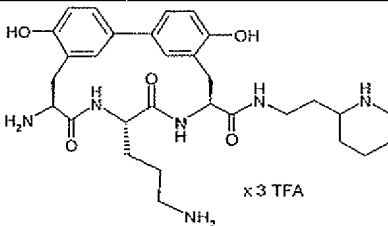
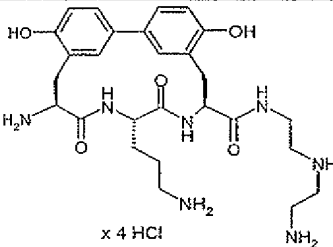
MS (EI): $m/z = 527$ (M-3TFA+H)⁺

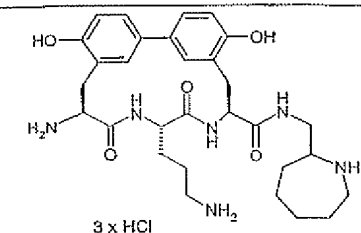
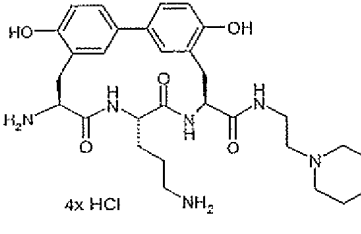
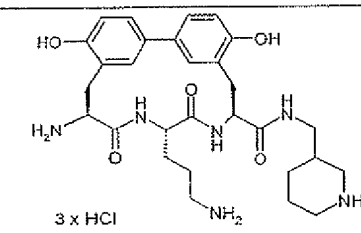
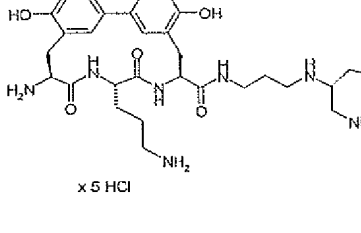
- 10 Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 33 und 34 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel	Analytische Daten
33	<p style="text-align: center;">x 4 HCl</p>	3 aus Beispiel 122A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.56$ min. MS (EI): $m/z = 528$ (M-4HCl+H) ⁺

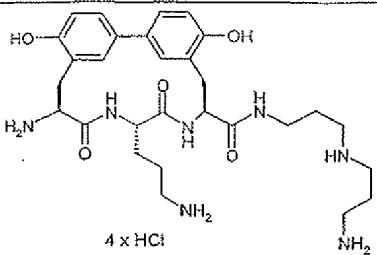
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel	Analytische Daten
34	 x 3 HCl	3 aus Beispiel 123A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.14$ min. MS (EI): $m/z = 511 (M-3HCl+H)^+$

Analog zur Vorschrift des Beispiels 6 oder 15 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 35 und 41 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Vorstufe Beispiel-Nr.	Analytische Daten
35	 x 3 HCl	129A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.08$ min. MS (ESI): $m/z = 541 (M-3HCl+H)^+$. 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 0.94$ (s, 6H), 1.5-1.85 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.8-3.05 (m, 5H), 3.1-3.25 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.6 (m, 1H, unter D_2O), 4.77 (m, 1H), 6.83-6.9 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).
36	 x 3 TFA	128A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.15$ min. MS (ESI): $m/z = 567 (M-3TFA+H)^+$.
37	 x 4 HCl	135A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.31$ min. MS (EI): $m/z = 542 (M-4HCl+H)^+$

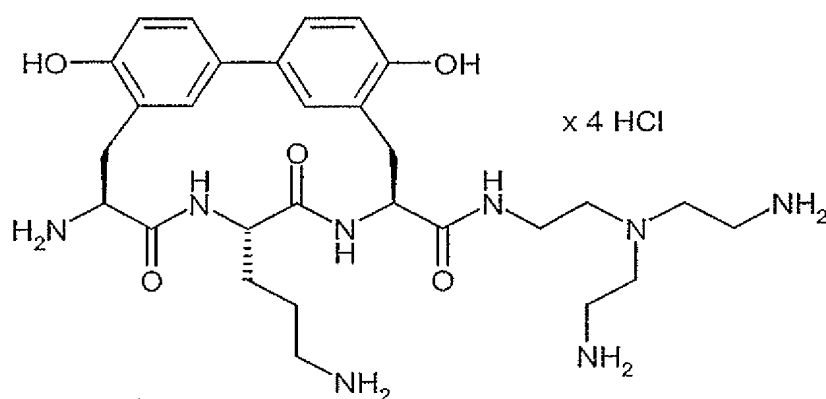
Beispiel-Nr.	Struktur	Vorstufe Beispiel-Nr.	Analytische Daten
38	 <p>3 x HCl</p>	130A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.26$ min. MS (EI): $m/z = 567$ ($M-3HCl+H$) ⁺
39	 <p>4 x HCl</p>	131A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.79$ min. MS (EI): $m/z = 568$ ($M-4HCl+H$) ⁺
40	 <p>3 x HCl</p>	132A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.00$ min. MS (EI): $m/z = 552$ ($M-3HCl+H$) ⁺
41	 <p>x 5 HCl</p>	134A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.75$ min. MS (EI): $m/z = 585$ [$M-5HCl+H$] ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.5-1.7$ (m, 8H), 2.70-3.65 (m, 20H), 4.43 (m, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.83 (s, 1H).

Analog zur Vorschrift des Beispiels 32 wird das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 42 hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Vorstufe Beispiel-Nr.	Analytische Daten
42		127A	HPLC (Methode 22): $R_t = 3.02$ min. LC-MS (Methode 20), $R_t = 1.08$ min MS (EI): $m/z = 569$ ($M-4HCl+H$) ⁺

Beispiel 43

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-{2-[bis(2-aminoethyl)amino]ethyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



9 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 136A werden in 8 ml Eisessig/Ethanol/Wasser (4/1/1) suspendiert und mit 5 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt. Man hydriert über Nacht unter Normaldruck, filtriert über Kieselgur und engt die Mutterlauge im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 0.1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeeengt. Nach Trocknen am Vakuum erhält man die gewünschte Titelverbindung.

Ausbeute: 6.6 mg (100 % d. Th.).

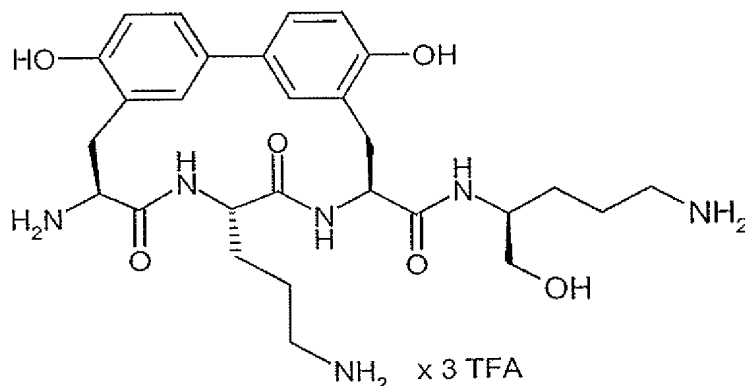
LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.36$ min.

MS (EI): $m/z = 585$ ($M-4HCl+H$)⁺.

Beispiel 44

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-(hydroxymethyl)butyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tri(hydrotrifluoracetat)

5



In 0.7 ml 4N Chlorwasserstoffs  sung in Dioxan gibt man unter Eiskühlung 68 mg (0.079 mmol) *tert*-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-({[(1*R*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]amino}carbonyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-

10 cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamat (Beispiel 152A). Das Eisbad wird entfernt und der Ansatz 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und der zurückgebliebene Feststoff wird durch präparative HPLC (Reprosil ODS-A, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tri(hydrotrifluoracetat)   berf  hrt.

15 Ausbeute: 3.4 mg (5% d. Th.).

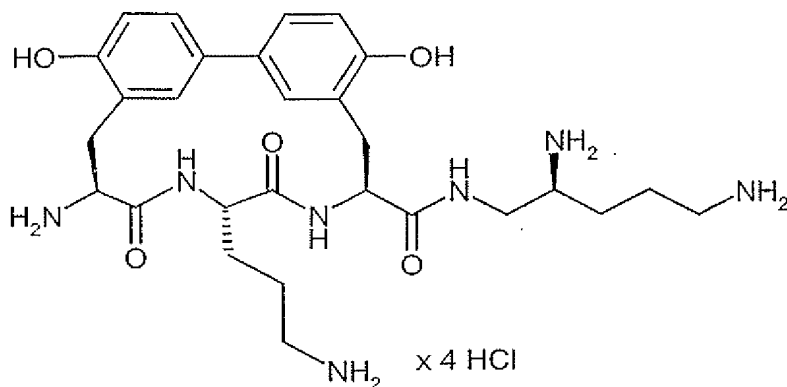
LC-MS (Methode 20): *R*_t = 1.95 min.

MS (EI): *m/z* = 557 (M-3TFA+H)⁺

Beispiel 45

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]-5,17-dihydroxy-10,13-

20 dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid
Tetrahydrochlorid



In 12 ml einer eisgekühlten 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gibt man 95 mg (0.10 mmol) *tert*-Butyl-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)carbonyl]-14-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosan-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate (Beispiel 153A). Das Eisbad wird entfernt und der Ansatz wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend engt man im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

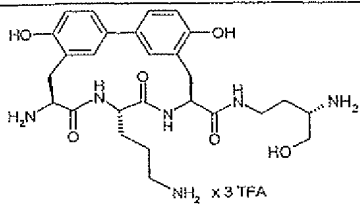
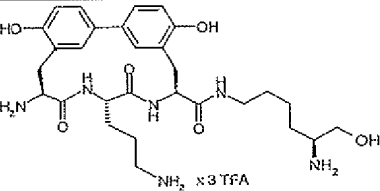
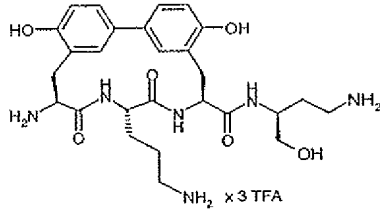
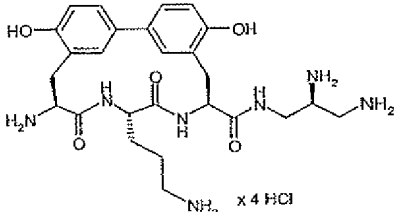
Ausbeute: 61 mg (88% d. Th.)

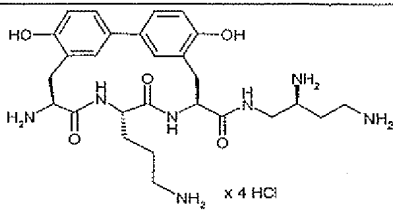
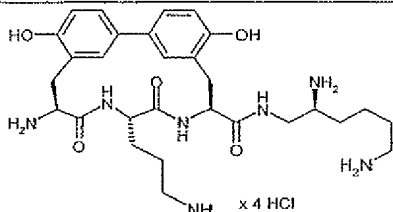
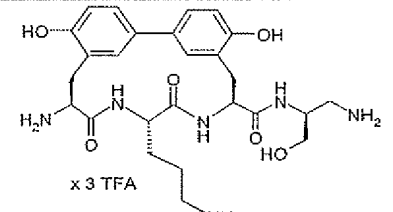
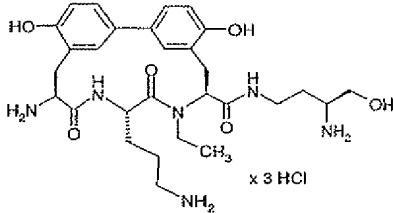
LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.85$ min.

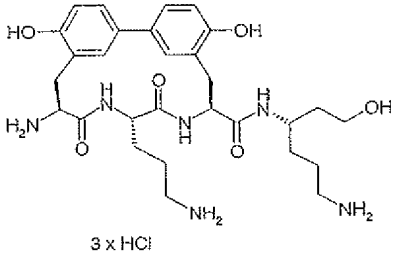
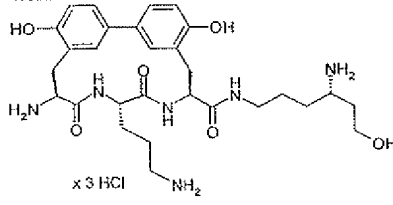
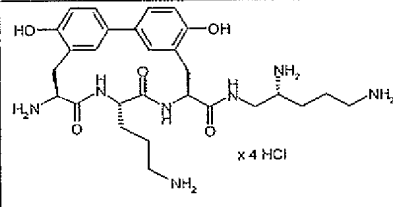
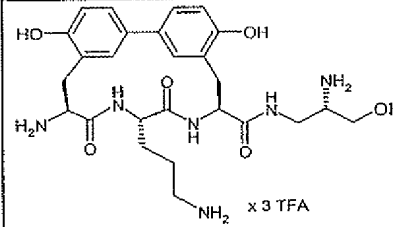
10 MS (EI): $m/z = 556$ ($M-4HCl+H$)⁺

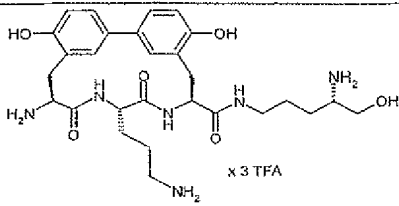
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.95$ (m, 8H), 2.82-3.08 (m, 6H), 3.22 (m, 1H), 3.35-3.75 (m, 4H), 4.33 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H).

Analog zur Vorschrift des Beispiels 6 oder 16 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 46 und 56 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Vorstufe Beispiel-Nr.	Analytische Daten
46		176A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.09$ min.</p> <p>MS (ESI): $m/z = 543$ (M-3TFA+H)⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 6H), 2.85 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H, unter D₂O), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).</p>
47		177A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.04$ min.</p> <p>MS (ESI): $m/z = 571$ (M-3TFA+H)⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45$ (m, 2H), 1.5-1.9 (m, 8H), 2.85 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.18-3.33 (m, 3H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H, unter D₂O), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).</p>
48		178A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.08$ min.</p> <p>MS (ESI): $m/z = 543$ (M-3TFA+H)⁺.</p>
49		181A	<p>MS (ESI): $m/z = 528$ (M-4HCl+H)⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.9$ (m, 4H), 2.8-3.1 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.5-3.75 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.6 (m, 1H, unter D₂O), 4.81 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).</p>

Beispiel-Nr.	Struktur	Vorstufe Beispiel-Nr.	Analytische Daten
50		180A	<p>MS (ESI): $m/z = 542$ ($M-4HCl+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.9$ (m, 4H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.82-3.15 (m, 6H), 3.22 (m_c, 1H), 3.45-3.75 (m, 4H), 4.42 (m_c, 1H), 4.68 (m, 1H, unter D₂O), 4.79 (m_c, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).</p>
51		182A	<p>MS (ESI): $m/z = 570$ ($M-4HCl+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-1.9$ (m, 10H), 2.82-3.15 (m, 6H), 3.22 (m_c, 1H), 3.45-3.75 (m, 4H), 4.42 (m_c, 1H), 4.68 (m, 1H, unter D₂O), 4.77 (m_c, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).</p>
52		179A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.01$ min.</p> <p>MS (ESI): $m/z = 529$ ($M-3TFA+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 4H), 2.8-3.3 (m, 7H), 3.4-3.75 (m, 3H), 4.18 (m_c, 1H), 4.41 (m_c, 1H), 4.6 (m, 1H, unter D₂O), 4.78 (m_c, 1H), 6.83-6.9 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).</p>
53		183A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.33$ min.</p> <p>MS (ESI): $m/z = 571$ ($M-3HCl+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 0.96$ (t, 3H), 1.75-2.1 (m, 6H), 3.06 (t, 2H), 3.1-3.9 (m, 11H), 4.52 (m_c, 1H), 5.05 (m_c, 1H), 5.76 (m_c, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.6 (d, 1H).</p>

Beispiel-Nr.	Struktur	Vorstufe Beispiel-Nr.	Analytische Daten
54	 <p>3 x HCl</p>	184A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.96$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 571 [M-3HCl+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.7$-1.90 (m, 10H), 2.94-3.14 (m, 6H), 3.32 (m, 1H), 3.60-3.84 (m, 5H), 3.99 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.53 (d, 1H).</p>
55	 <p>x 3 HCl</p>	186A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.23$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 571 [M-3HCl+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.4$-1.9 (m, 12H), 2.70-3.7 (m, 14H), 4.44 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.44 (s, 1H).</p>
56	 <p>x 4 HCl</p>	192A	<p>MS (ESI): $m/z = 556 (M-4HCl+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.55$-1.95 (m, 8H), 2.82-3.08 (m, 6H), 3.22 (m, 1H), 3.35-3.85 (m, 4H), 4.41 (m, 1H), 4.7 (m, 1H unter D_2O), 4.78 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H).</p>
57	 <p>x 3 TFA</p>	174A	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.14$ min</p> <p>MS (ESI): $m/z = 529 (M-3TFA+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5$-1.8 (m, 4H), 2.75-3.0 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 3.35-3.85 (m, 6H), 4.43 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.7 (m, 1H unter D_2O), 6.80 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (d, 1H).</p>

Beispiel-Nr.	Struktur	Vorstufe Beispiel-Nr.	Analytische Daten
58	 x 3 TFA	175A	LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.95$ min MS (ESI): $m/z = 557$ (M-3TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.5$ - 1.85 (m, 8H), 2.78-3.08 (m, 4H), 3.1-3.33 (m, 4H), 3.48-3.85 (m, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H unter D ₂ O), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**Verwendete Abkürzungen:**

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BHI Medium	Brain heart infusion medium
CoA	Coenzym A
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
KCl	Kaliumchlorid
KH ₂ PO ₄	Kaliumdihydrogenphosphat
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MTP	Mikrotiterplatte
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ HPO ₄	Dinatriumhydrogenphosphat
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NTP	Nukleotidtriphosphat
PBS	Phosphat Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglykol
PEP	Phosphoenolpyruvat
Tris	Tris[hydroxymethyl]aminomethan

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt
5 werden:

In vitro Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600
(M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie beschrieben für den *in vitro*
Transkriptions-Translations-Test eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A
10 (1984) 81, pp.7421-7425).

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich 1 µl cAMP (11.25 mg/ml) je 50 µl Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 µl, wobei 5 µl der zu testenden Substanz in 5%igem DMSO vorgelegt werden. Als Transkriptionsmatrize werden 1 µg/100µl Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation
5 für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) zugegeben und die entstehende Biolumineszenz für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀ wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

10 *In vitro* Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten

Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESTLuc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac*
15 Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus* ausgetauscht. Dazu werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAAATATACAGGGGATTATATATAATGGAAAAC AAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor,
20 die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTLuc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase Gen mit dem fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESTLuc ligiert. Das entstandene Plasmid pla kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus in vitro*
25 Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.

Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD_{600nm} von 2-4 wachsen gelassen. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM
30 Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 1 M KCl) gewaschen. Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C für 60 min eingefroren. Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat,

1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1.5 ml Lysostaphin (0.8 mg/ml) in Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0.5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30.000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert. Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0.25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 7 mM Na₃-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5.5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland))/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 60 mM Kaliumacetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird. Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

Bestimmung der IC₅₀ im *S. aureus* in vitro Transcriptions-Translations-Assay

Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids p1a als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase kann durch Lumineszenzmessung nachgewiesen werden.

Die Menge an einzusetzenden S30 Extrakt bzw. Plasmid p1a muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5% DMSO werden in eine MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmidlösung p1a zugegeben. Anschließend werden 46 µl eines Gemisches aus 23 µl Premix (500 mM Kaliumacetat, 87.5 mM Tris-acetat, pH 8.0, 67.5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87.5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1.25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na₃-Salz), 2.5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀ wird die

Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdilutionstest im 96er-Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime werden in einem Minimalmedium (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecium* L4001 wird dem Testmedium hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von 10% zugesetzt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine OD₅₇₈ von 0.001 (im Falle der Enterokokken auf 0.01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in Testmedium inkubiert (200 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5% CO₂.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftrat, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in µM einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt. Die Verbindungen zeigen eine abgestufte antibakterielle Wirkung gegen die meisten der Testkeime.

Tabelle A (mit Vergleichsbeispiel 20A (Biphenomycin B))

Bsp.- Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> T17	MHK <i>E. faecium</i> L4001	IC ₅₀ <i>S. aureus</i> 133 Translation
1	3.1	3.1	12.5	0.1
2	1.6	6.3	25	0.2
3	1.6	3.1	25	0.35
6	3.1	3.1	>50	0.5
20A	0.1	>25	>25	1.5

Alle Konzentrationsangaben in µM.

Alternative Bestimmungsmethode der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

- Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren mit modifiziertem Medium im Rahmen eines Agardilutionstests bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die Bakterienkeime werden auf 1.5%igen Agarplatten kultiviert, die 20% defibriniertes Pferdeblut enthalten. Die Testkeime, die über Nacht auf Columbia-Blutagarplatten (Becton-Dickinson) inkubiert werden, werden in PBS verdünnt, auf eine Keimzahl von ca. 5×10^5 Keime/ml eingestellt und auf Testplatten getropft (1-3 µl). Die Testsubstanzen enthalten unterschiedliche Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden in Gegenwart von 5% CO₂ inkubiert.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert und in µg/ml angegeben.

Tabelle B (mit Vergleichsbeispiel 20A (Biphenomycin B))

Bsp.- Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> T17	MHK <i>E. faecium</i> L4001	IC ₅₀ <i>S. aureus</i> 133 Translation
1	4	4	16	0.1
3	2	4	16	0.35
6	0.5	2	8	0.5
42	1	2	4	0.4
43	1	2	16	0.15
45	0.5	2	2	0.1
20A	<0.03	>32	0.5	1.5

Konzentrationsangaben: MHK in µg/ml; IC₅₀ in µM.

Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

- Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.
- Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und zweimal mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10%-igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0.2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa $1-2 \times 10^6$ Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben. Für die Beispielverbindung 2 konnte in diesem Modell eine therapeutische Wirkung von ED₁₀₀ = 1.25 mg/kg demonstriert werden.

Bestimmung der Spontanresistenzfrequenzen gegen *S. aureus*

Die Spontanresistenzraten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden wie folgt bestimmt: die Bakterienkeime werden in 30 ml eines Minimalmediums (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0,4% BH Bouillon) bei 37°C über Nacht kultiviert, 10 min bei 6.000xg abzentrifugiert und in 2 ml phosphat-gepufferter physiologischer NaCl-Lösung resuspendiert (ca. 2x10⁹ Keime/ml). 100 µl dieser Zellsuspension bzw. 1:10 und 1:100 Verdünnungen werden auf vorgetrockneten Agarplatten (1.5% Agar, 20% defibriertes Pferdeblut bzw. 1.5% Agar, 20% Rinderserum in 1/10 Müller-Hinton-Medium verdünnt mit PBS), welche die zu testende erfindungsgemäße Verbindung in einer Konzentration entsprechend 5xMHK bzw. 10xMHK enthalten, ausplattiert und 48 h bei 37°C bebrütet. Die entstehenden Kolonien (cfu) werden ausgezählt.

Tabelle C: Spontanresistenzfrequenzen der erfindungsgemäßen Verbindungen (mit Vergleichsbeispiel 20A (Biphenomycin B))

Bsp.-Nr. (Konzentration)	6 (5 x MHK)	6 (10 x MHK)	1 (10 x MHK)	20A (10 x MHK)
<i>S. aureus</i> 133	< 8 x 10 ⁻⁹ *	< 8 x 10 ⁻⁹	< 4 x 10 ⁻⁸	1.7 x 10 ⁻⁶
<i>S. aureus</i> T17	n.b.	n.b.	< 4 x 10 ⁻⁸	n.b.
<i>S. aureus</i> RN4220	< 6 x 10 ⁻⁹ *	< 6 x 10 ⁻⁹	< 6 x 10 ⁻⁸	n.b.
<i>S. aureus</i> RN4220Bi ^R	< 8 x 10 ⁻⁹ *	< 4 x 10 ⁻⁹	< 6 x 10 ⁻⁸	n.b.
<i>S. pneumoniae</i> G9a	< 4 x 10 ⁻⁸ *	n.b.	n.b.	n.b.
<i>E. faecalis</i> ICB 27159	< 4 x 10 ⁻⁹ *	< 4 x 10 ⁻¹⁰ *	n.b.	4.1 x 10 ⁻⁶
<i>E. faecium</i> L4001	4 x 10 ⁻⁸	< 4 x 10 ⁻⁹	n.b.	n.b.

* Kolonien mit erhöhter MHK (4-8fach) wurden isoliert. n.b. nicht bestimmt.

Isolierung der Biphenomycin-resistenten *S. aureus* Stämme RN4220Bi^R und T17

Der *S. aureus* Stamm RN4220Bi^R wird *in vitro* isoliert. Dazu werden jeweils 100 µl einer *S. aureus* RN4220 Zellsuspension (ca. 1.2x10⁸ cfu/ml) auf einer antibiotikafreien Agarplatte (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25

µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon und 1% Agarose) und einer Agarplatte, die 2 µg/ml Biphenomycin B (10xMHK) enthält, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Während auf der antibiotikafreien Platte ca. 1×10^7 Zellen wachsen, wachsen auf der antibiotikahaltigen Platte ca. 100 Kolonien, entsprechend einer Resistenzfrequenz von 1×10^{-5} .

- 5 Einige der auf der antibiotikahaltigen Platte gewachsenen Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet. Eine Kolonie mit einer MHK > 50 µM wird zur weiteren Verwendung ausgewählt und der Stamm mit RN4220Bi^R bezeichnet.

- Der *S. aureus* Stamm T17 wird *in vivo* isoliert. CFW1-Mäuse werden mit 4×10^7 *S. aureus* 133 - Zellen pro Maus intraperitoneal infiziert. 0.5 Std. nach der Infektion werden die Tiere mit
- 10 50 mg/kg Biphenomycin B intravenös behandelt. Den überlebenden Tieren werden am Tag 3 nach der Infektion die Nieren entnommen. Nach dem Homogenisieren der Organe werden die Homogenate, wie bei RN4220Bi^R beschrieben, auf antibiotikafreien und antibiotikahaltige Agarplatten, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Etwa die Hälfte der aus der Niere isolierten Kolonien zeigen ein Wachstum auf den antibiotikahaltigen Platten (2.2×10^6 Kolonien),
- 15 was die Anreicherung von Biphenomycin B resistenten *S. aureus* Zellen in der Niere der behandelten Tiere belegt. Ca. 20 dieser Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet und eine Kolonie mit einer MHK > 50 µM wird zur Weiterkultivierung ausgewählt und der Stamm mit T17 bezeichnet.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Intravenös applizierbare Lösung:5 **Zusammensetzung:**

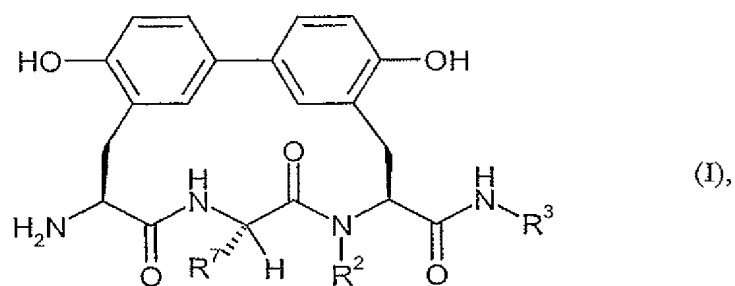
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

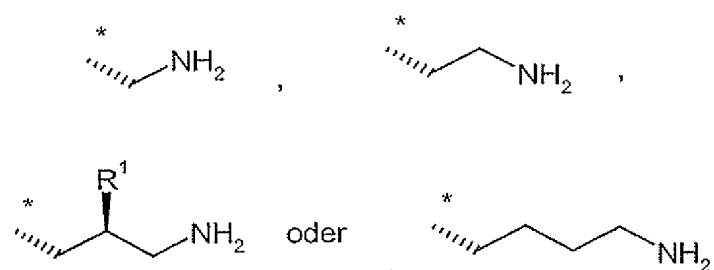
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

5 R^7 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

10 * die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel

und

f eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R⁹ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

d eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

5

und

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R⁶ gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R¹² und R¹⁴ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ oder $^{*}-(CH_2)_{Z2}-NHR^{13}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15

Z1 und Z2 unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R¹³ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l, w und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

20

n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

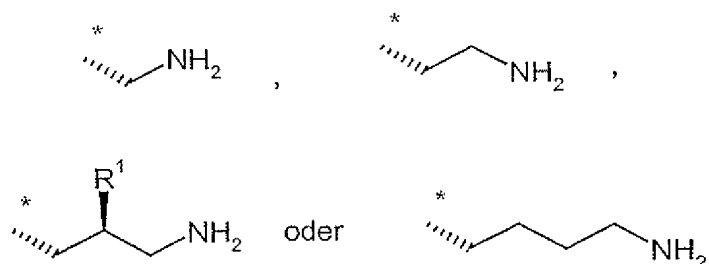


unabhängig voneinander bei w oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe am mittleren Kohlenstoffatom der Dreierkette tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

R^7 gleich eine Gruppe der Formel



5 ist,

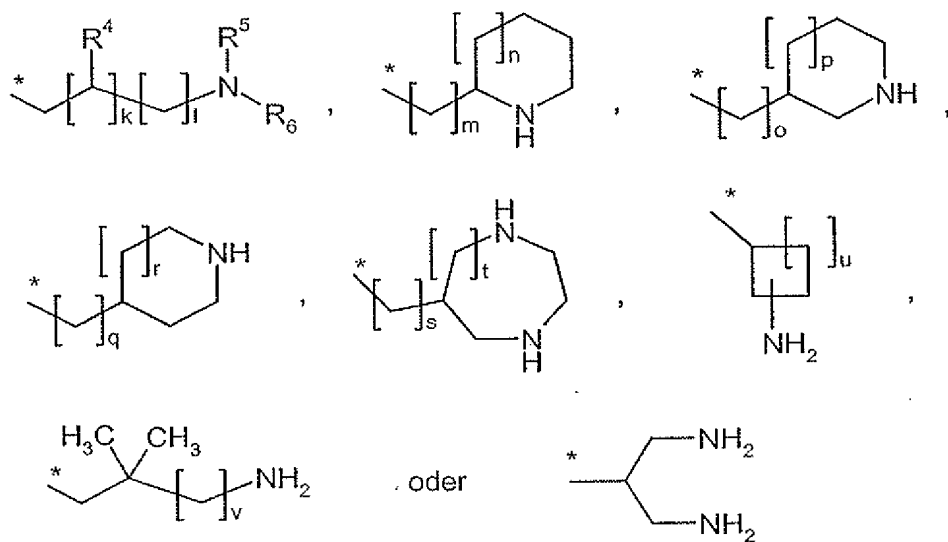
wobei

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

10 R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

R^4 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^5 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R^6 gleich Wasserstoff ist,

oder

5 R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring

k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

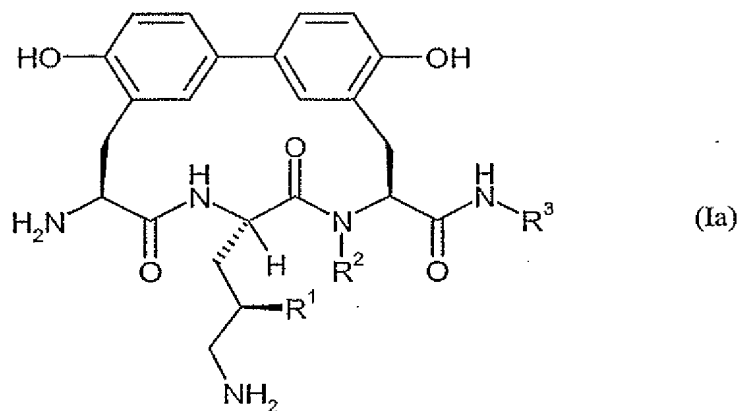
10 n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



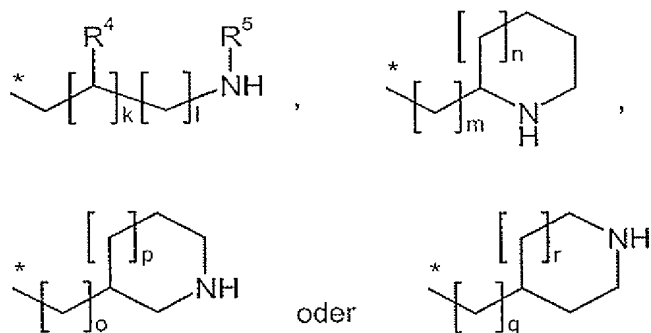
15

entspricht, worin

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^2 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

5 R^4 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^5 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

k gleich eine Zahl 0 oder 1 ist,

l, m und r unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

10 * gleich die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

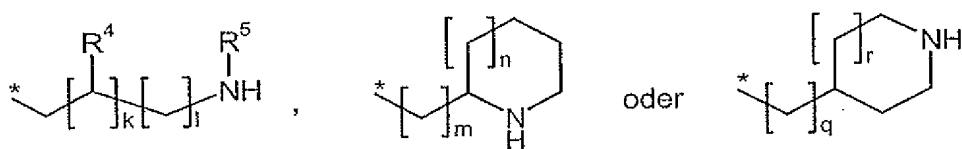
oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^2 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

15 R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

R^4 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^5 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

5 k eine Zahl 0 oder 1 ist,

l , m und r unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

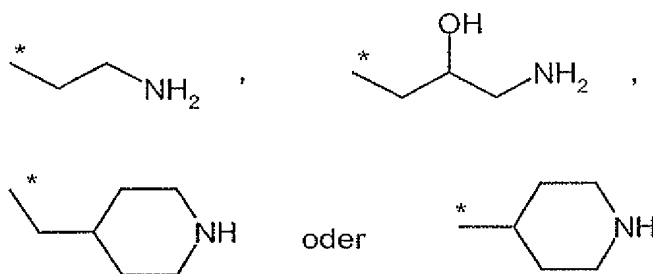
* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

10 R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^2 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel

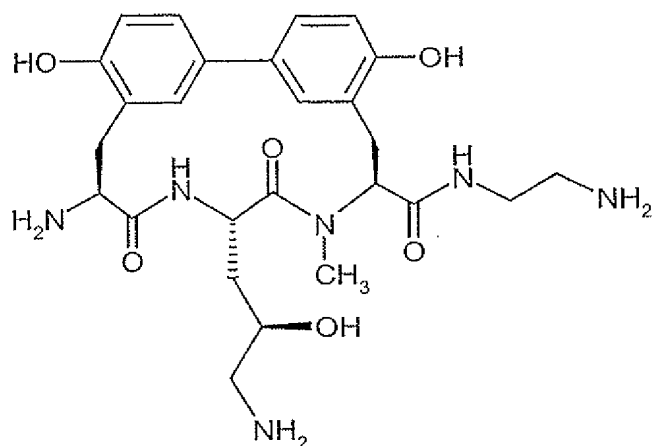


15 ist,

wobei

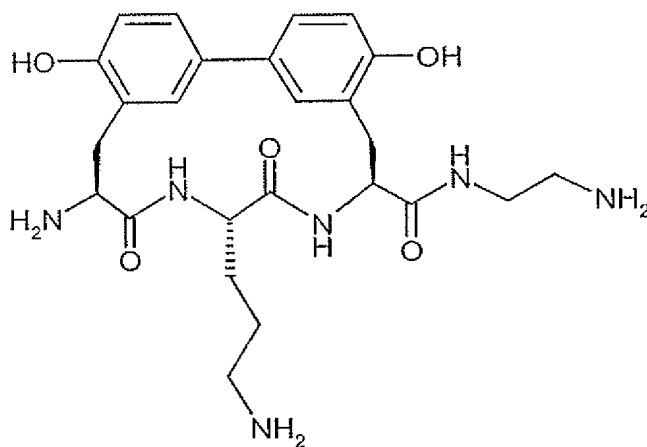
* gleich die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist.

6. (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-
20 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



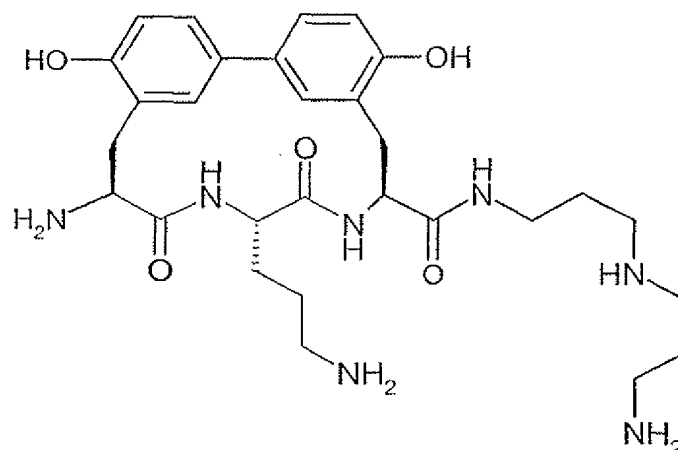
oder ihr Trihydrochlorid, ein anderes ihrer Salze, eines ihrer Solvate oder eines der Solvate ihrer Salze.

7. (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid
5 der Formel



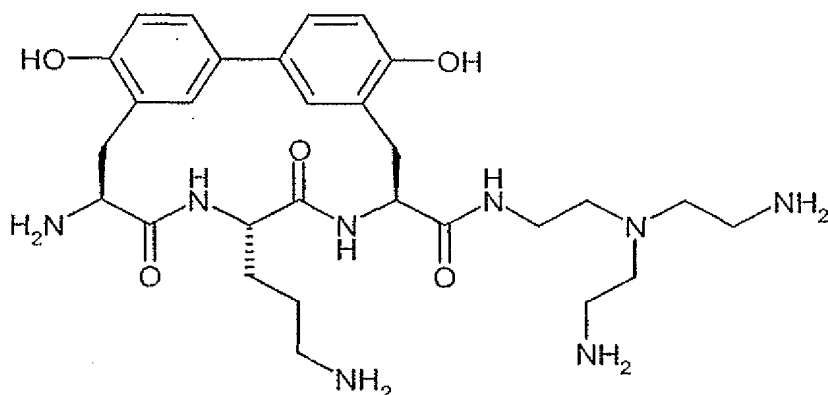
oder ihr Trihydrochlorid, ein anderes ihrer Salze, eines ihrer Solvate oder eines der Solvate ihrer Salze.

- 10 8. (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-{3-[(3-aminopropyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



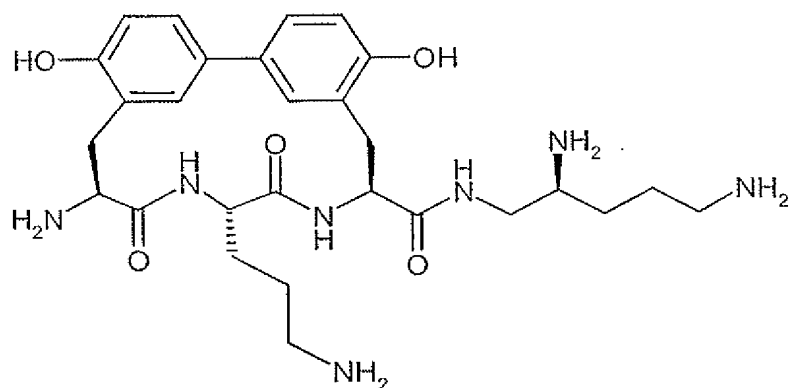
oder ihr Tetrahydrochlorid, ein anderes ihrer Salze, eines ihrer Solvate oder eines der Solvate ihrer Salze.

9. (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-{2-[bis(2-aminoethyl)amino]ethyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



oder ihr Tetrahydrochlorid, ein anderes ihrer Salze, eines ihrer Solvate oder eines der Solvate ihrer Salze.

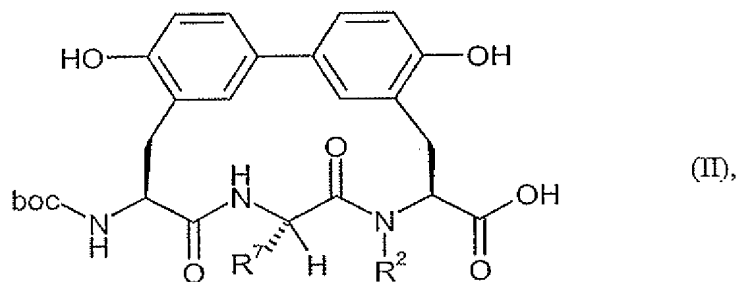
10. (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid der Formel



oder ihr Tetrahydrochlorid, ein anderes ihrer Salze, eines ihrer Solvate oder eines der Solvate ihrer Salze.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze, Solvate oder der Solvate ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] eine Verbindung der Formel



worin R^2 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

- 10 in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel

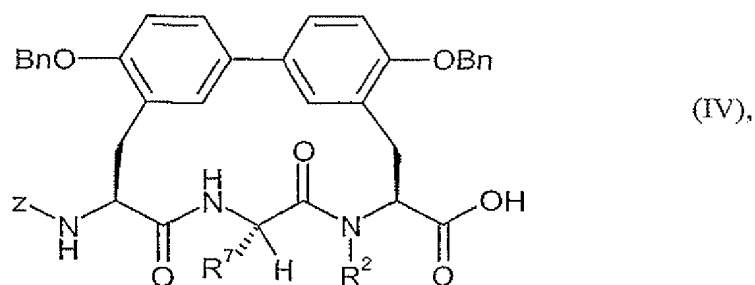


worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure umgesetzt wird,

- 15 oder

[B] eine Verbindung der Formel



worin R^2 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxy-carbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren
5 Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel



worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines
10 ihrer Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass ein Salz der Verbindung oder ein Solvat eines Salzes der Verbindung durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindung überführt wird.
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
14. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch einem der Ansprüche 1 bis 10 zur
15 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.
16. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in
20 Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
17. Arzneimittel nach Anspruch 16 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.

18. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 16 oder 17.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/12 C07K5/08 A61K38/06 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EZAKI M ET AL: "BIPHENOMYCIN C, A PRECUSOR OF BIPHENOMYCIN A IN MIXED CULTURE" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, vol. 46, no. 1, 1993, pages 135-140, XP009018536 ISSN: 0021-8820 cited in the application figure 1; compounds 1-5	1-18
P,X	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG ; CANCHO-GRANDE YOLANDA (DE); RADDATZ SIEGFRIED (D) 24 December 2003 (2003-12-24) abstract; compounds 22, 27-28	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2005

Date of mailing of the international search report

26/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lopez García, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/010605

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 18 concerns a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/010605

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03106480	A	24-12-2003	DE	10226921 A1	24-12-2003
			WO	03106480 A1	24-12-2003
<hr/>					

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/010605

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07K5/12 C07K5/08 A61K38/06 A61P31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EZAKI M ET AL: "BIPHENOMYCIN C, A PRECURSOR OF BIPHENOMYCIN A IN MIXED CULTURE" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, Bd. 46, Nr. 1, 1993, Seiten 135-140, XP009018536 ISSN: 0021-8820 in der Anmeldung erwähnt Abbildung 1; Verbindungen 1-5	1-18
P, X	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG ; CANCHO-GRANDE YOLANDA (DE); RADDATZ SIEGFRIED (D) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) Zusammenfassung; Verbindungen 22, 27-28	1-18

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Januar 2005

Absenderdatum des internationalen Recherchenberichts

26/01/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lopez García, F

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/010605

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03106480 A	24-12-2003	DE 10226921 A1	24-12-2003
		WO 03106480 A1	24-12-2003

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Januar 2004)

